Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN, 25. APRIL 1958 **100. JAHRGANG · HEFT 17**

FORSCHUNG UND KLINIK

Vorwort der Schriftleitung: In diesem Heft teilen eine Reihe von Klinikern, Chemikern und Pharmakologen die Ergebnisse ihrer Untersuchungen über ein neues Tetracyclin-Derivat (Reverin) mit. In der Erwägung, daß diese Arbeiten einen wesentlichen Beitrag zum Problem der Breitspektrum-Antibiotika darstellen, und in der Überzeugung, daß die hieraus zu erwartenden therapeutischen Möglichkeiten besonderes Interesse verdienen, hat die Schriftleitung dem Wunsch der Autoren entsprochen, das gesamte Material gemeinsam in der „Münch. med. Wschr." zu veröffentlichen.

Wir hatten gewisse Bedenken darüber, ob es angebracht ist, in einem einzigen Heft einem neuen Präparat soviel Raum zu widmen. Unser Entschluß wurde jedoch maßgeblich beeinflußt durch die Tatsache, daß es in der Gestalt des Reverins erstmals gelungen ist, aus einem natürlichen Antibiotikum durch eine umfangreiche Partial-Synthese ein Abwandlungsprodukt herzustellen, das infolge der geänderten physikalisch-chemischen Eigenschaften — ohne eine Änderung des therapeutischen Wirkungsspektrums — wesentliche Vorzüge in der praktischen Anwendung bietet.

Damit ist in Deutschland ein entscheidender Beitrag zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Therapie geleistet worden, dessen Bedeutung unseres Erachtens die außergewöhnliche Form der Erstpublikation rechtfertigt.

Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Hoechst
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. *G. Ehrhart*)

Zur Darstellung, Pharmakologie und chemotherapeutischen Anwendung des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins (Reverin)

Die Aminomethylierung der Tetracycline[1])
Zur Chemie des Reverin®

von W. SIEDEL, A. SÖDER und F. LINDNER

Zusammenfassung: Die intramuskuläre und intravenöse Applikation von Tetracyclin, 5-Hydroxytetracyclin und 7-Chlortetracyclin war bisher infolge der geringen Wasserlöslichkeit dieser Substanzen sehr erschwert. Sie wurde praktisch nur mit Hilfe der Hydrochloride durchgeführt. Durch Aminomethylierung der Tetracycline ist es nunmehr gelungen, ihre Wasserlöslichkeit auf das 2500fache und mehr zu steigern. Da diese Löslichkeit im gesamten physiologischen pH-Bereich die gleiche ist, können die wäßrigen Lösungen der Aminomethyl-tetracycline mittels Säuren oder Basen auf jedes gewünschte pH eingestellt werden. — Aus der Reihe der synthetisierten Aminomethyl-tetracycline wurde das Pyrrolidino-methyltetracyclin unter dem Warenzeichen Reverin (Zusammensetzung: $C_{27}H_{33}O_8N_3$) in die klinische Prüfung gegeben. Zur Erhöhung der Stabilität gegen Luftsauerstoff ist das pH der wäßrigen Lösung des Präparates auf den Wert 5 eingestellt.

Summary: The intramuscular and intravenous administration of tetracyclin, 5-hydroxy-tetracyclin and 7-chlor-tetracyclin has hitherto been very difficult because of the low water-solubility of these substances. It could be practically performed only by means of the hydrochloride. It has now been possible to increase their water-solubility 2500 times and more by the process of aminomethylating the tetracyclins. As the solubility is the same within the whole scale of physiological pH, the aqueous solutions of the aminomethyl-tetracyclins can be adjusted to every desired pH by means of acids or bases.—Pyrrolidino-methyl-tetracyclin from the group of the synthetized aminomethyl-tetracyclin, which has the registered name reverin (chemical formula $C_{27}H_{33}O_8N_3$) has been subjected to clinical trials. In order to increase its stability against oxygen in the air, the pH of the aqueous solution of this preparation has been adjusted to the value 5.

Bei der therapeutischen Anwendung der Antibiotika der Tetracyclin-Reihe wurde bisher die orale Darreichung bevorzugt, während die Herstellung leicht applizierbarer und gut verträglicher parenteraler Zubereitungen auf erhebliche Schwierigkeiten stieß.

Sowohl das Tetracyclin selbst als auch seine Analogen, das 7-Chlortetracyclin und das 5-Hydroxytetracyclin sind im physiologischen pH-Bereich nur zu etwa 0,5 mg/ml in Wasser löslich. Als amphotere Substanzen bilden sie zwar mit Säuren wie auch mit Basen Salze, deren wäßrige Lösungen aber nur bei stark saurer oder alkalischer Reaktion beständig sind; beim Neutralisieren fallen sofort die freien Verbindungen aus. Damit erklärt sich die Schmerzhaftigkeit und die schlechte lokale Verträglichkeit der Injektionspräparate, die man z. B. auf der Basis des

[1]) Ausführliche Mitteilung erscheint demnächst an anderem Ort.

Tetracyclin-hydrochlorids hergestellt hat. Auch die Ausnützung des Komplexbildungsvermögens der Tetracycline, die man z. B. durch Zusätze von Ascorbinsäure und Magnesiumchlorid versuchte, führte nicht zu einer endgültigen Lösung. Man konnte bei der intramuskulären Injektion nicht über Dosen von 100 mg hinausgehen und mußte bei der intravenösen Injektion mit starker Verdünnung arbeiten.

Im Hinblick auf diese Situation versuchten wir, leichter wasserlösliche und damit besser verträgliche Tetracyclin-Derivate durch **Abwandlung der Molekülstruktur** dieser Antibiotika zu erhalten. Wenn auch — mit Ausnahme der Reduktion des Streptomycins zum Dihydrostreptomycin — im allgemeinen mit den strukturellen Änderungen an den Antibiotika-Molekülen entscheidende Wirkungsverluste verbunden sind, schien es nicht unmöglich, am Tetracyclin Abwandlungen vornehmen zu können, die die spezifischen Wirkungsgruppen intakt lassen, aber durch eine entscheidende Verschiebung des isoelektrischen Punktes der Substanz die Wasserlöslichkeit herbeiführen.

So wurde zuerst die Darstellung von Äthern und Acetalen des Tetracyclins versucht. Während dies nicht befriedigend gelang, konnten verschiedene Ester gewonnen werden. Sie erwiesen sich aber als praktisch nicht verwendbar, weil sie in wäßriger Lösung unter Hydrolyse nach kurzer Zeit wieder die freien Tetracycline ausschieden. Erst die Versuche der Aminomethylierung der Tetracycline (meist als *Mannich*-Umsetzung bezeichnet) waren erfolgreich. Durch Umsetzung mit Formaldehyd und geeigneten Aminen konnten in großer Vielseitigkeit basische Gruppen in die Tetracycline eingeführt werden (vgl. Tabelle 1). Dabei wurden ausgezeichnet wasserlösliche Produkte erhalten, ausgehend sowohl vom Tetracyclin selbst als auch vom 5-Hydroxytetracyclin und 7-Chlortetracyclin. Auch die epi-Tetracycline, Anhydrotetracycline und andere Abkömmlinge haben sich der analogen Umsetzung zugänglich erwiesen. Bei allen Umsetzungsprodukten zeigte sich, daß sich die gute Wasserlöslichkeit auf sämtliche pH-Bereiche erstreckt, insbesondere auch auf den für die klinische Anwendung der Antibiotika wichtigen physiologischen pH-Bereich.

Der Vorgang der Aminomethylierung des Tetracyclins läßt sich mit folgendem Formelbild veranschaulichen, wobei die Reste R_1 und R_2 der Aminkomponente weitgehend variationsfähig sind und evtl. auch zu einem heterozyklischen Ring zusammengeschlossen sein können:

$R_1R_2{>}NH + OCH_2 +$ Tetracyclin $\longrightarrow$ $(-H_2O)$

Tetracyclin

Amino-methyl-tetracyclin

Wie aus der Formel ersichtlich, nehmen wir die Verknüpfung des Aminomethylrestes mit dem Tetracyclinmolekül am aromatischen (phenolischen) Ring D des Systems an; dabei ist die Substitution in der ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe am wahrscheinlichsten. Die Gründe, die für diese Formulierung sprechen, werden an anderer Stelle diskutiert.

Aus einer großen Reihe von Aminomethylverbindungen des Tetracyclins haben wir nun auf Grund seiner besonders

Tabelle 1

Nr.	Aminomethylierungs-Produkte	Zusammensetzung	Fp. (Zers.)
1.	Aminomethyl-tetracyclin	$C_{23}H_{27}O_8N_3$	180°
2.	Diäthylamino-methyl-tetracyclin	$C_{27}H_{35}O_8N_3$	158°
3.	N-(Diäthylamino-äthyl)-amino-methyl-tetracyclin-diacetat	$C_{33}H_{48}O_{12}N_4$	120°
4.	Äthanolamino-methyl-tetracyclin-acetat	$C_{27}H_{35}O_{11}N_3$	140°
5.	Diäthanolamino-methyl-tetracyclin-ascorbinat	$C_{33}H_{43}O_{16}N_3$	98°
6.	Pyrrolidino-methyl-tetracyclin	$C_{27}H_{33}O_8N_3$	164°
7.	Pyrrolidino-methyl-tetracyclin-pantothenat	$C_{36}H_{50}O_{13}N_4$	122°
8.	Pyrrolidino-methyl-oxytetracyclin-formiat	$C_{28}H_{36}O_{11}N_3$	155°
9.	Piperidino-methyl-tetracyclin-acetat	$C_{30}H_{39}O_{10}N_3$	145°
10.	Piperidino-methyl-tetracyclin-Penicillin G-Salz	$C_{44}H_{53}O_{12}N_5S$	139°
11.	Piperidino-methyl-epi-tetracyclin	$C_{28}H_{35}O_8N_3$	145°
12.	Piperidino-methyl-anhydro-tetracyclin-acetat	$C_{30}H_{37}O_9N_3$	120°
13.	Piperidino-methyl-oxytetracyclin-acetat	$C_{30}H_{39}O_{11}N_3$	135°
14.	Morpholino-methyl-tetracyclin-hydrochlorid	$C_{27}H_{34}O_9N_3Cl$	165°
15.	N-Methylpiperazino-methyl-chlortetracyclin-diacetat	$C_{32}H_{43}O_{12}N_4Cl$	160°

günstigen Eigenschaften das **Pyrrolidino-methyl-tetracyclin** der folgenden Konstitution ausgewählt und einer biologischen und klinischen Prüfung unterzogen. Die bisherigen Ergebnisse in chemotherapeutischer und pharmako-

Pyrrolidino-methyl-tetracyclin = Reverin

logischer Richtung sowie der therapeutisch-klinischen Anwendung sind in den folgenden Abhandlungen in dieser Zeitschrift niedergelegt. Dabei wird für das **Pyrrolidino-methyl-tetracyclin** die beim Patentamt eingetragene Bezeichnung **Reverin** verwendet.

Das Pyrrolidino-methyl-tetracyclin, das bei unserer Darstellungsmethode in hellgelben feinen Nädelchen kristallisiert anfällt, hat die Bruttozusammensetzung $C_{27}H_{33}O_8N_3$ und das Molekulargewicht 527,3. Die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20°} = -183°$ (in Methanol). Der Schmelzpunkt liegt etwa zwischen 162° und 165°, dabei tritt starke Zersetzung ein.

Da das Pyrrolidino-methyl-tetracyclin eine amphotere Substanz ist (wie die meisten Tetracycline), bildet es mit Säuren wie mit Basen Salze. Es ist eine größere Reihe solcher Salze mit anorganischen und organischen Säuren dargestellt worden. Mit Hilfe der Salzbildung kann das pH der wäßrigen Lösung des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins auf jeden gewünschten Wert eingestellt werden, was für die klinische Verwendung von entscheidender Bedeutung ist. Der pI-Wert (= pH des isoelektrischen Punktes) des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins liegt bei 7,9, während der des Tetracyclins 4,8 ist.

Als wesentlichste Eigenschaft des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins betrachten wir die **hervorragende Wasserlöslichkeit**: Sie beträgt mit 1250 mg/ml Wasser das 2500fache des Tetracyclins und ist entscheidend gewesen für die Übernahme des Präparates in die klinische Prüfung.

Ebenso wie die Tetracycline besitzt auch das Pyrrolidino-methyl-tetracyclin ein beachtliches Komplexbindungsvermögen.

Was die Stabilität wäßriger Lösungen des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins betrifft, so erhöht sie sich mit der Verschiebung des pH nach dem sauren Bereich. Für die Injektionspräparate hat es sich deshalb als vorteilhaft erwiesen, geringe Mengen an organischen Säuren zuzusetzen, um das pH der wäßrigen Lösung etwa an den Wert 5 heranzubringen. Solche wäßrigen Lösungen sind an der Luft viele Stunden ohne Farbänderung haltbar.

Die Temperatur-Stabilität des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit bei verschiedenen Temperaturen (Lösungen in aqu. bidest.) wurde von *Rolly* untersucht und mit der von Tetracyclin-hydrochlorid verglichen. Die Tabelle 2 zeigt, daß praktisch keine Unterschiede zwischen beiden Verbindungen bestehen.

Tabelle 2

Stabilität von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin) und Tetracyclin-hydrochlorid bei verschiedenen Temperaturen. Abnahme der biologischen Wertigkeit in % (Lösung in aqu. bidest.)*)

Zeit	Temp.	Tetracyclin-HCl	Pyrrolidino-methyl-tetracyclin
30 Min.	+ 100°	87	84
6 Tage	+ 37°	41	38,2
21 Tage	+ 5°	0	0

*) Die Lösungen für die Stabilitätsprüfung wurden in Aqua bidest. in einer Konzentration von 10 E./ml angesetzt und kurz vor der biologischen Auswertung auf eine Konzentration von 2,5 E./ml verdünnt.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr.-Ing. W. Siedel, Dr. rer. nat. A. Söder und Dr.-Ing. F. Lindner, Pharmaz.-Wissenschaftl. Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Hoechst.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus den pharmazeutisch-wissenschaftlichen Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Hoechst
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. G. *Ehrhart*)

Zur Pharmakologie des Pyrrolidino-methyl-tetracyclins (Reverin®)

von J. HERGOTT und L. THER

Zusammenfassung: Reverin besitzt außer seiner chemotherapeutischen Wirkung keine besonderen pharmakodynamischen Effekte. Seine gute lokale Verträglichkeit beruht auf den physikalischen Eigenschaften, vor allem auf seiner guten Löslichkeit im wäßrigen Milieu, bei annähernd neutralem pH. Die Toxizität von Reverin ist im Vergleich zu Tetracyclin durch die chemische Abwandlung des Moleküls nicht verändert worden. Da das Antibiotikum auch parenteral ohne Gefahr einer Gewebsschädigung appliziert werden kann, entspricht es den Anforderungen, die heute an eine chemotherapeutisch wirksame Substanz gestellt werden.

Summary: Except for its chemotherapeutic action reverin has no special pharmacodynamic effects. Its favourable local compatibility is based on its physical properties—chiefly its high solubility in an aqueous milieu at an approximately neutral pH. Compared with tetracyclin its toxicity is not changed by a chemical alteration of the molecule. As this antibiotic can be administered parenterally without danger of impairing the tissue, it meets the present requirements expected of an effective chemotherapeutic substance.

Reverin besitzt bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit *(Fußgänger)* besondere physikalische Eigenschaften *(Siedel* und *Mitarbeiter)*, die von vornherein eine bessere lokale Verträglichkeit im Vergleich zu Tetracyclin-hydrochlorid vermuten ließen. Die pharmakologische Analyse galt darüber hinaus der Frage, wieweit nach Ausschaltung des Säureeffektes und nach Verbesserung der Löslichkeit dem Reverin-Molekül selbst besondere pharmakodynamische Eigenschaften zukommen.

a) Prüfung der lokalen Verträglichkeit

Orientierende Versuche an Mäusen (18—20 g) lassen bereits die wesentlichen Unterschiede zwischen Tetracyclin und Reverin hinsichtlich der lokalen Verträglichkeit erkennen. Wird z. B. Tetracyclin-hydrochlorid-Lösung in geringen Mengen (0,1 ccm der 1%igen Lösung) subkutan injiziert, so beantworten die Tiere den Eingriff sofort mit heftigen Abwehrreaktionen. Auch die gesteigerte Motilität nach der Injektion kann als Schmerzäußerung gedeutet werden. Im Laufe eines Tages bildet sich an der Injektionsstelle als Folge der Gewebsreizung eine Nekrose aus. Reverin — in gleicher Dosis den Mäusen subkutan verabfolgt — führt zu keinen Schmerz- und Abwehrreaktionen. Die Haut der Injektionsstelle ist nicht gereizt; es ist kein Infiltrat zu tasten und in der Folgezeit kein Anzeichen zu finden, das auf eine Gewebsschädigung hindeutet. Bei Mäusen, die 24 Stunden nach der Injektion von Reverin getötet werden, ist das Bindegewebe an der Injektionsstelle schwach gelb gefärbt, mitunter etwas gerötet.

Unterschiede der lokalen Verträglichkeit zwischen Tetracyclin-hydrochlorid und Reverin kommen ganz besonders zum Ausdruck, wenn jeweils geringe Mengen (0,05—0,1 ccm einer 1%igen Lösung) Kaninchen oder Meerschweinchen intrakutan in die Bauchhaut appliziert werden. Die Abb. 1 gibt einen Versuch,

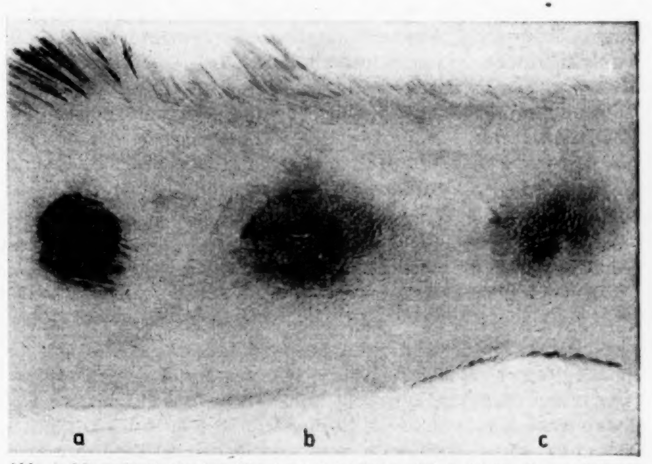


Abb. 1. Meerschweinchenbauchhaut mit 3 Injektionsstellen. 24 Stunden nach intrakutaner Injektion von jeweils 0,1 ccm 1%igem Tetracyclin-hydrochlorid (a), Tetracyclin Hoechst „Neue Form" (b) und Reverin (c).

in dem Tetracyclin-hydrochlorid und Tetracyclin Hoechst (Neue Form) mit Reverin verglichen wurde, wieder. Während die Injektion von Tetracyclin-hydrochlorid einen nekrotischen Herd hinterläßt, bleibt bei Reverin selbst die Oberhaut noch intakt.

Bei intramuskulärer Injektion ergaben histologische Untersuchungen*) am Kaninchen (Oberschenkelmuskulatur), daß nach der Verabfolgung von 0,5 ccm einer 1%igen Tetracyclin-hydrochlorid-Lösung am ersten Tag eine Nekrose der Muselfasern mit Abszeßbildung und nekrotischen Venenwandschädigungen das Bild beherrschen. Nach Reverin, in gleicher Dosis intramuskulär appliziert, ist im histologischen Bild außer einigen degenerierenden und atrophischen Muselfasern, die eng beieinander liegen und noch Zellkerne erkennen lassen, keine wesentliche Schädigung nachzuweisen. Lediglich kleinere Blutungen in das Endomysium werden beobachtet. Auch im histologischen Schnitt getroffene Gefäße zeigen an den Venenwänden nur geringgradige infiltrative Prozesse. Einige Beiträge zur Frage der intramuskulären Verträglichkeit unter besonderer Berücksichtigung der Tetrazykline werden von *Hergott* und *Benoit* an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Eine intravenöse Injektion war bisher nur mit stark verdünnten Tetracyclin-hydrochlorid-Lösungen möglich. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahme wurden häufig Venenreizungen und Thrombosen beobachtet. Auch am Kaninchen bereitet die intravenöse Injektion von Tetracyclin-hydrochlorid größte Schwierigkeiten, weil bereits die Injektion geringer Mengen (0,2 ccm einer 1%igen Lösung) heftigste Abwehrreaktionen auslöst. Thrombosen mit anschließender Verödung der Ohrvenen, die im Gefolge einer intravenösen Injektion von Tetracyclin-hydrochlorid auftreten, können als Intima-Schädigung aufgefaßt werden. Reverin dagegen kann als 1%ige Lösung bis zu 10 ccm intravenös dem Kaninchen einverleibt werden, ohne daß Schmerzäußerungen und Abwehrbewegungen während der Injektion ausgelöst werden. Gefäßwandschäden (Thrombosen) sind bei der Nachuntersuchung nicht festgestellt worden.

b) Blutspiegelbestimmungen

Untersuchungen an Hunden ergaben im Verhältnis dieselben Werte, wie sie in den folgenden Arbeiten beim Menschen berichtet werden, so daß hier auf eine Wiedergabe verzichtet wird.

c) Toxikologie und pharmakologische Nebenwirkungen

In eingehenden Untersuchungen wurde geprüft, ob dem Reverin pharmakologische Effekte zukommen, die möglicherweise bei seiner klinischen Anwendung als störende Nebenwirkungen in Erscheinung treten. Sowohl an Mäusen als auch an Ratten *(Wistar)* wurde die **akute Toxizität** bei intravenöser Injektion bestimmt. Die Abb. 2 gibt die Ermittlung der DL_{50} durch graphische Interpolation wieder. Zur Bestimmung des Prozentsatzes der getöteten Tiere wurden stets 40 Tiere verwandt. Wie aus der Abb. 2 hervorgeht, liegt bei der Ratte die mittlere tödliche Dosis von Reverin bei 140 mg/kg (Tetracyclin-hydrochlorid bei 130 mg/kg). Daraus ergibt sich, daß durch chemische Abwandlung des Tetracyclinmoleküls die Toxizität nicht wesentlich verändert wird. Die Toxizitätsbestimmung an Mäusen nach i.v. Injektion ergab zwischen Tetracyclin-hydrochlorid und Reverin keinen Unterschied. In beiden Fällen betrug die DL_{50} 150 mg/kg. Die von uns bei Mäusen und Ratten ermittelten Werte der DL_{50} von Tetracyclin stimmen mit den Literaturangaben überein.

Vorbehandlung der Versuchstiere mit zentral depressiven Substanzen, z. B. Barbituret am Kaninchen oder Chlorpromazin bei Mäusen setzen die tödliche Dosis von Reverin herab. Zentralerregende Stoffe dagegen erhöhen die Toxizität, wie Versuche an Mäusen durch Vorbehandlung mit Metrazol gezeigt haben

Zur Beurteilung von **Kumulationsschäden** war die Durchführung einer Toxizitätsprüfung notwendig, bei der täglich über einen längeren Zeitraum hohe Dosen des Präparates gegeben werden müssen. Fünf Hunde erhielten intravenös täglich 25 mg/kg 15mal innerhalb von drei Wochen. Zwei weitere Hunde erhielten im Zeitraum von sechs Wochen die tägliche Dosis von 100 mg/kg per os. Bei diesem subchronischen Toxizitätsversuch konnten keine Unverträglichkeitserscheinungen festgestellt werden.

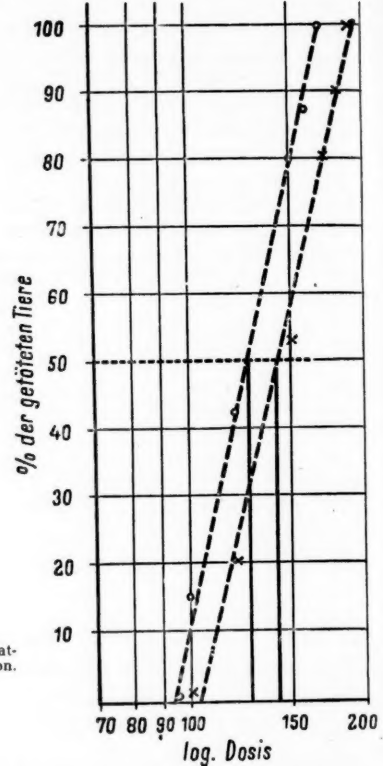


Abb. 2: Bestimmung der DL_{50} an Ratten durch graphische Interpolation.
x x x = Reverin
. . . = Tetracyclin

Kreislaufeffekte werden durch Reverin nicht ausgelöst. Die intravenöse Injektion von 10 mg/kg Reverin führt bei der narkotisierten Katze zu keiner Änderung der Blutdruckwerte (Abb. 2) im Gegensatz zu Tetracyclin-hydrochlorid, das in dieser Dosis bereits zu einer deutlich erkennbaren Blutsenkung führt*)

Am überlebenden Organ (Meerschweinchenvorhof) erweist sich Reverin ebenfalls als wirkungslos. Die **Atemfrequenz** und das Atemvolumen werden am Kaninchen auch durch

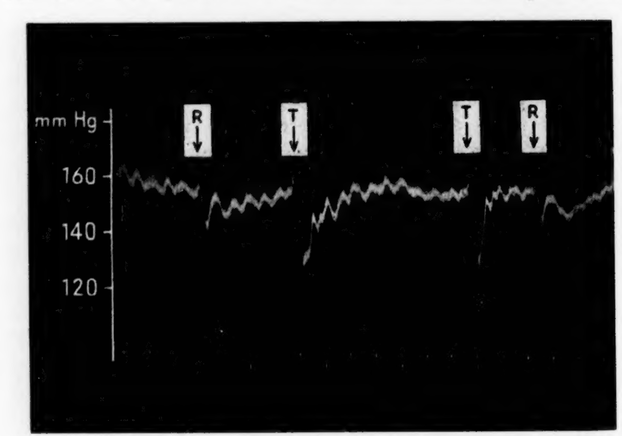


Abb. 3: Katze ♂ 2,5 kg (Barbiturat-Narkose) Blutdruckmessung nach Ludwig. Bei R. . Reverin 10 mg/kg; bei T. . Tetracyclin-hydrochlorid. Zeit: Minuten.

hohe Dosen von Reverin nicht beeinflußt. Störungen der Darmtätigkeit (Durchfall) durch Reverin werden bei keiner Versuchstierart beobachtet. In Versuchen am überlebenden Darm bleibt Reverin ohne Wirkung. Ebenso wie Tetracyclin-hydro-

*) Die histologischen Untersuchungen wurden von Herrn Doz. Dr. Benoit durchgeführt.

*) Es ist wahrscheinlich, daß die Blutdrucksenkung nach Tetracyclin-HCl auf einer direkten Einwirkung des Moleküls auf die blutdruckregulierenden Rezeptoren beruht. Die Blutdrucksenkung nach Tetracyclin-HCl läßt sich nämlich ähnlich wie die Blutdrucksenkung nach Veratrin durch Magnesium- oder Kalziumsalze teilweise oder ganz aufheben.

chlorid gelangt auch Reverin mit der Galle in den Darm; eine Beeinflussung der Cholerese erfolgt nicht (Rattenversuche). In gleicher Weise wie Tetracyclin-hydrochlorid wird auch Reverin durch die Niere ausgeschieden. In-vitro-Versuche mit Kaninchenerythrocyten zeigen, daß Reverin selbst noch in einer Konzentration 1:1000 die roten Blutkörperchen nicht hämolysiert und den roten Blutfarbstoff nicht schädigt. In einer Konzentration von 1:3000 wird die Gerinnungszeit des Kaninchenplasma nicht verändert.

Schrifttum: Benoit, W. u. Hergott, J.: Z. Zt. im Druck Med. u. Chem. — Cunningham, R. W.: Antibiot. Ann. (1953), S. 63.

Anschr. d. Verff.: Dr. med. J. Hergott u. Prof. Dr. med. L. Ther, Pharmakolog. Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt a. M.-Hoechst.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus den pharmazeutisch-wissenschaftlichen Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Hoechst
(Leiter: Prof. Dr. Dr. h. c. G. *Ehrhart*)

Vergleichende mikrobiologische Untersuchungen von Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin®) mit Tetracyclin-hydrochlorid

von RUDOLF FUSSGÄNGER

Zusammenfassung: 1. Vergleichsversuche im Agar-Diffusionstest, im Reihenverdünnungstest und an der Warburg-Apparatur haben gezeigt, daß das auf halbsynthetischem Wege dargestellte Reverin in seinen antibiotischen Eigenschaften dem Grundkörper der Reihe, dem Tetracyclin, entspricht. 2. Die Vergleichsversuche in der Warburg-Apparatur haben darüber hinaus ergeben, daß diese Wirkung vom Reverin selbst hervorgerufen wird, ohne daß vorher eine Abspaltung der Seitenkette erfolgt. 3. Die Wirkungsgleichheit der beiden Substanzen konnte auch im Tierversuch an verschiedenen Modellen nachgewiesen werden.

Summary: 1. Comparative tests in the agar-diffusion test in the series-dilution test, and in the Warburg apparatus have shown that reverin which has been demonstrated in a half-synthetic manner is adequate to the basic substance of that series, namely the tetracyclin-HCl, regarding its antibiotic properties. 2. Furthermore comparative tests in the Warburg-apparatus indicated that this action is caused by reverin itself without preliminary off-splitting of side-chains. 3. The equivalence of both substances could be demonstrated also by the animal-test in different models.

Über die biologischen Eigenschaften des Tetracyclins als dem Grundkörper der ganzen Reihe liegen seit 1953 zahlreiche Arbeiten vor, die als bekannt vorausgesetzt werden dürfen. Sie gehen zurück auf eine Veröffentlichung von *Finland* (1) und Mitarbeitern sowie auf zehn Arbeiten einer Gruppe amerikanischer Forscher (2), die ihre Ergebnisse über Tetracyclin auf einem Symposion in Washington im Oktober 1953 bekanntgegeben haben.

Unsere Untersuchungen hatten die Aufgabe, festzustellen, ob sich in der biologischen Wirkung des auf synthetischem Wege neu gewonnenen Pyrrolidinomethyl-Tetracyclins (Handelsname: Reverin) Wirkungsänderungen im Vergleich zum Tetracyclin selbst würden finden lassen.

Hierfür stehen mehrere Methoden zur Verfügung, und zwar in-vitro-Teste sowie der Tierversuch. Bei dem breiten Wirkungsspektrum der Tetracycline können die verschiedenartigsten Krankheitserreger herangezogen werden. Dabei kam es uns nicht darauf an, die andern Orts festgestellten Daten etwa nur an den Standardkeimen der *American Type Culture Collection* (ATCC) zu bestätigen, sondern es wurde der größere Wert darauf gelegt, die beiden Probanden, Reverin und Tetracyclin, unter möglichst gleichen Bedingungen zu prüfen, ist es doch bekannt, wie sehr die Ergebnisse solcher Untersuchungen weitgehend von den Bedingungen, also vom Nährboden, von der Einsaat, vom pH und der jeweiligen, nie ganz gleichmäßigen Ansprechbarkeit der Keime, abhängen.

Geht man aber zum Tierversuch über, so kommen zu den Streuungsmomenten der zur Infektion verwendeten Keime, also deren Virulenz, noch die Reaktionen der verwendeten Tierart und innerhalb einer Tierart die Unterschiede der verschiedenen Tierrassen und ihrer Herkunft sowie die Züchtungsbedingungen hinzu. Führt man solche Reihenversuche an Tieren über Jahre hindurch aus, so weiß der Erfahrene, daß die Ergebnisse auch durch klimatische und jahreszeitliche Faktoren wesentlich beeinflußt werden können. Deshalb die Forderung an solche Vergleichsversuche: gleiches Tiermaterial, wiederholte gleichzeitige Prüfung der Probanden nebeneinander, möglichst auch zu unterschiedlichen Jahreszeiten sowie Beurteilung der Ergebnisse aus der Summe der Einzelwerte.

I. Versuche in vitro:

Bei den in-vitro-Versuchen haben sich drei methodische Wege einen festen Platz bei der Bestimmung antibiotischer Kräfte gesichert:

1. der Agar-Diffusionstest,
2. der Reihen-Verdünnungstest,
3. die Prüfung in der Warburg-Apparatur.

Grundlagen und Durchführung der beiden ersten Verfahren in ihrer jetzigen Form finden im deutschen Schrifttum neuerdings eine eingehende Würdigung in einer Monographie von *P. Klein* (3). Wir sind der Ansicht, daß darüber hinaus zu einer breiteren Wirkungsanalyse neuer antibakterieller Stoffe Untersuchungen in der Warburg-Apparatur nicht mehr entbehrt werden können.

1. Untersuchungen im Agar-Diffusionstest:

Hier hielten wir uns an die von der *Food and Drug Administration* (4) festgelegte amerikanische Standardisierungsmethode unter Verwendung einer Zweischichtplatte, auf die V_2A-Zylinder mit Hilfe eines Cup-Setters aufgesetzt werden.

Als Keim diente Bacillus subtilis ATCC 6633. Versuche von *Rolly* (5) haben ergeben, daß mit Reverin stets die gleichgroßen keimfreien Höfe erzielt werden wie mit dem Tetracyclin als Chlorhydrat. Dabei wurde berücksichtigt, daß 1,1 mg Reverin 1 mg Tetracyclin-hydrochlorid entspricht.

Da aber nun die Größe der keimfreien Zone im Agar-Diffusionstest stets die Resultante aus zwei ganz verschiedenen

Faktoren darstellt, nämlich aus der antibiotischen Kraft und aus der Diffusionsfähigkeit der zu prüfenden Substanz, darf man strenggenommen erst dann im Diffusionstest das Reverin dem Tetracyclin in seiner Wirkung gleichsetzen, wenn diese Wirkungsgleichheit auch bei solchen Methoden sichergestellt ist, bei denen n u r die Stärke der antibiotischen Wirkung gemessen wird. In unserem Falle könnte man theoretisch daran denken, daß der gleiche Endeffekt auf der Agarplatte, eben der Durchmesser der keimfreien Höfe, auch dadurch zustande gekommen sein kann, daß das leichter H_2O-lösliche Reverin zwar etwas besser diffundiert als das Tetracyclin, dafür aber eine etwas geringere antibiotische Kraft besitzt. Aus diesem Grunde wurden ausgedehnte Vergleichsprüfungen an einem größeren Keimspektrum im Reihen-Verdünnungstest angesetzt.

2. U n t e r s u c h u n g e n i m R e i h e n - V e r d ü n n u n g s t e s t :

Über die hier übliche Technik wurde bereits mehrfach berichtet (*Fußgänger* u. *Rolly*, 6, 7). Unter Zugrundelegung einheitlicher Nährböden, hergestellt aus den Standardpulvern I und II der Firma Merck, wurden, je nach den Ansprüchen der verschiedenen Keime, Verdünnungsreihen in geometrischer Progression angelegt, die nach entsprechender Bebrütungszeit auf die Grenze klar—trüb hin beobachtet wurden. Dieser Punkt wurde durch Abimpfung auf Agar- bzw. Blutagar-Platten sichergestellt und diejenigen Konzentrationen als Wirkungsgrenze angesehen, die auf den Platten ebenfalls gerade noch Wachstumshemmung (also nicht volle Keimfreiheit) erkennen ließen. Bei der Anlegung der Verdünnungsreihen wurde stets beachtet, daß nur solche Lösungen verglichen wurden, die eine dem Tetracyclin-Körper äquivalente Menge von Reverin enthielten. Da das Mol.-Gewicht des letzteren etwas größer ist als das des Tetracyclins selbst, mußte die Einwaage entsprechend höher gewählt werden. Alle Zahlenangaben wurden dann auf Tetracyclin-hydrochlorid umgerechnet.

Die Tabelle läßt eindeutig erkennen, daß sich im Rahmen der für solche Versuche üblichen Streuungen beide Präparate v ö l l i g g l e i c h w e r t i g verhalten. Auch das Wirkungsspektrum ist identisch. Bemerkenswert ist weiter, daß diese Wirkungsgleichheit nicht nur bei einer großen Anzahl von normal empfindlichen Keimen besteht, sondern in gleicher Weise auch bei r e s i s t e n t e n Stämmen beobachtet werden kann. Die bekannte Kreuzresistenz innerhalb der ganzen Tetracyclingruppe (Tetracyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin) erstreckt sich somit auch auf die synthetisch dargestellte Abwandlung des Grundkörpers, auf Reverin. Damit ist nun aber die bei der Besprechung der Diffusionsmethode aufgeworfene Frage, ob Reverin besser diffundiert und dabei schlechter wirkt, eindeutig dahingehend zu beantworten, daß es in Wirkung und daher auch in der Diffusionsfähigkeit dem Tetracyclin völlig entspricht. Die anerkannte Standardisierungsmethode für Tetracyclin kann somit ohne weiteres auf Reverin angewandt werden.

Nachdem durch die bisherigen Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, daß Reverin und Tetracyclin gleiches Wirkungsspektrum und gleiche Wirkungsintensität besitzen, mußte man in Erwägung ziehen, ob nicht im Laufe der in-vitro-Versuche bis zu deren Ablesung bereits eine Abspaltung der neu eingeführten Seitenkette stattgefunden hat, wir also praktisch nicht Reverin, sondern freigesetztes Tetracyclin mit Tetracyclin selbst verglichen haben. Die Chemiker können diesem durchaus berechtigten Einwand die Tatsache entgegenhalten, daß die milden Reaktionsbedingungen unserer Modellversuche keineswegs ausreichen, eine solche Spaltung rasch zu bewirken. Um dies auch biologisch sicherzustellen, sind Diffusions- und Verdünnungstest nicht absolut geeignet, da sie mit ihrer Wartezeit von 18 bis 24 Stunden etwas zu langfristig verlaufen. Eine andersartige Wirkung der neuen Substanz Reverin müßte sich um so eher zeigen, je kurzfristiger man eine Versuchsanordnung gestaltet, d. h. bevor überhaupt eine Spaltung des Moleküls eintreten kann. Hierfür erschien uns die Prüfung in der Warburg-Apparatur als besonders geeignet.

Tabelle 1

Grenzwerte der bakteriostatischen Wirksamkeit in γ/ccm

K e i m a r t	resistent gegen	Reverin	Tetracyclin-hydrochlorid
1. Staphylokokken			
a) n o r m a l e m p f i n d l i c h e S t ä m m e			
St. aureus SG 511	—	0,16 — 0,3	0,25
„ „ 209 P	—	0,5 — 0,8	0,5 — 0,8
„ „ 6718	—	0,5	0,5
„ citreus	—	0,08	0,08
b) r e s i s t e n t e S t ä m m e			
St. albus	Penicillin	0,16	0,16
„ aureus 234	„	0,2	0,2
„ „ 89	„	0,2	0,2
„ „ LL 18	„	0,4	0,4
„ „ Di 7535/49	„	0,4	0,4
„ „ Di 3	„	0,4	0,4
„ „ Di 4	„	0,2	0,2
„ „ 2201	„	0,4	0,4
„ „ 2249	„	0,2	0,2
„ Scherer 3	Streptomycin**)	0,25	0,25
„ Blauert	Tetracyclin	125,0	125,0
„ aureus 10	Tetr., Penic., Streptom.	31,2	31,2
„ „ 12	Tetr., Penic., Streptom., Chl.	62,5	62,5
„ „ 35	Tetr., Penic., Streptom., Nbc.	15,6	15,6
„ „ 85	Tetr., Penic., Streptom., Nbc.	62,5	62,5
„ „ 54	Penic., Streptom., Chl.	62,5	62,5
„ „ 74	Penic., Streptom., Nbc.	0,49	0,97
„ „ 86	Penic., Streptom., Nbc.	0,24	0,24
2. Streptokokken			
Str. haemolyticus EJ	—	0,2	0,2
„ haemolyticus A 46	—	0,25	0,25
„ haemolyticus 308	—	0,25	0,25
„ haemolyticus 1141	—	3,1	6,25
„ faecalis R	—	0,5	0,25
„ Aronson	—	0,08 — 0,31	0,16
„ AG 747	—	1,6	1,6
„ Mc 9/12	—	0,16	0,16
Enterococcus F	—	6,25	6,25
Enterococcus STG	—	1,0	1,0
3. Diverse grampositive Keime			
Sarcina lutea	—	0,16	0,16
Corynebact. diphtheriae	—	2,5	1,25
Corynebact. pseudodiphtheriae	—	0,25	0,25
Corynebact. paradiphtheriae	—	0,25	0,25
Bact. mesentericum	—	3,1	3,1
„ subtilis SG 119	—	3,9	7,8
„ subtilis Mainz	—	2,0	2,0
„ subtilis ATCC 6633	—	0,31	0,31
„ cereus	—	0,04 — 0,16	0,08
„ mycoides	—	2,0	2,0
„ anthracis	—	0,015— 0,02	0,01—0,015
4. Gramnegative Keime			
Esch. coli 11	—	0,8 — 2,0	1,0 — 1,6
Esch. coli	Streptomycin	0,5	0,5
Esch. coli F	—	0,8	0,8
Kälberruhr	—	7,8	7,8
Salm. paratyphi A	—	0,5 — 0,8	0,5 — 0,8
„ „ Schottmüller	—	1,0 — 1,6	1,0 — 1,6
„ enteritidis Gärtner	—	1,6	1,6
„ Breslau	—	1,0 — 3	1,0 — 3
„ ratin	—	0,8 — 1,0	1,0 — 1,6
„ suipestifer	—	0,5	0,5
„ typhi	—	0,5 — 0,8	0,5 — 0,8
„ gallinarum	—	0,5	0,5
Shigella dysenteriae	—	7,8	7,8
Shigella paradysenteriae (Flexner)	—	1,0 — 1,25	1,0 — 1,25
Shigella sonnei (Kruse-Sonne)	—	1,0	1,0
Proteus vulgaris	—	62,5	62,5
Proteus OX 19	—	7,8	7,8
Proteus vulgaris STG	—	31,2	31,2
Pseudomonas aeruginosa	—	7,8 —15,6	7,8 —15,6
Pseudomonas fluorescens	—	7,8	15,6
Klebsiella pneumoniae	—	1,0 — 1,25	1,0 — 1,25
Brucella abortus	—	0,16	0,16
Mycobact. tuberc. ATCC 607	—	0,12	0,12

Penic. = Penicillin; Streptom. = Streptomycin-Sulfat; Tetr. = Tetracyclin-hydrochlorid; Chl. = Chloramphenicol; Nbc. = Novobiocin.

**) Ein Teil der Bestimmungen erfolgte im Mikrobiologischen Laboratorium durch Herrn Dr. S t e i g l e r.

3. Untersuchungen in der Warburg-Apparatur

Über die von uns angewandte Technik an der Warburg-Apparatur wurde bereits früher von uns berichtet *(Fußgänger* u. *Rolly* [6, 7]). *Rolly* (5), der seine Ergebnisse an anderer Stelle schildert, hat seine Warburg-Versuche mit ganz frisch hergestellten Lösungen durchgeführt und keine Differenzen im Reaktionsablauf erkennen können. Weder in der Wirkungsgeschwindigkeit noch in der Wirkungsstärke waren Unterschiede festzustellen. Er schließt daraus, daß Reverin in der vorliegenden Form sofort voll wirksam ist und keiner Abspaltung des Tetracyclins bedarf, um wirksam zu werden.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Nachweis antibiotischer Kräfte bei neu gewonnenen Substanzen in vitro keineswegs auf eine echte chemotherapeutische Allgemeinwirkung, die über eine lokale Antisepsis hinausgeht, schließen läßt. Von echten chemotherapeutischen Mitteln sollte man heute erst dann sprechen, wenn sie, auch fern vom Ort des Erkrankungsherdes gegeben, die Infektion im Organismus zu beeinflussen vermögen. Für den Nachweis einer solchen Wirkung ist daher der Tierversuch noch immer unentbehrlich.

Entsprechend dem breiten Wirkungsspektrum des Tetracyclins konnte ein solcher Effekt an zahlreichen Modellen untersucht und nachgewiesen werden. Außer bei bakteriellen Infektionen wurden die Präparate bei unseren Modellinfektionen mit Spirochaeten und Rickettsien eingesetzt.

II. Versuche in vivo:

1. Allgemeinversuche mit Streptokokkus haemolyticus Stamm 77:

Für die Allgemeinversuche an der mit Bakterien infizierten weißen Maus wurde der haemolytische Streptokokkus Stamm 77 verwendet, der bereits 1926 aus einem Fall von Scharlachsepsis herausgezüchtet worden war und nunmehr seit 31 Jahren seine volle Virulenz für die weiße Maus mit geringen Schwankungen bewahrt hat (0,3 ccm der Verdünnung 10^{-7} bis 10^{-8} intraperitoneal). Dieser Stamm wird in seiner Virulenz aufrechterhalten durch abwechselnde Passagen aus der Serumbouillon-Kultur in die Peritonealhöhle der Maus und vom Herzblut der gerade der Infektion erlegenen Maus zurück auf neue Serumbouillon-Kultur. Dabei erfolgt eine Kontrolle auf Reinheit der Kultur durch laufende Abimpfung auf Blutplatten. In den eigentlichen Versuchen werden die Mäuse stets mit einer Serumbouillon-Kultur infiziert, die ca. 18 Stunden vorher mit dem Herzblut einer infizierten Maus beimpft worden war. Alle infizierten Tiere erhielten intraperitoneal ca. 10 tödliche Dosen dieses haemolytischen Streptokokkus.

Im allgemeinen ziehen wir Versuche mit diesem der serologischen Gruppe A angehörigen Stamm solchen mit dem so häufig angewandten Streptokokkus Aronson vor, da der letztere der serologischen Gruppe B angehört, die im wesentlichen aus Typen des Streptokokkus agalactiae besteht, in der normalerweise so virulente Streptokokkenstämme gar nicht vorkommen.

Infektion und 1. Behandlung erfolgen praktisch simultan, d. h., die intraperitoneal infizierten Mäusekollektive werden im Anschluß an die Infektion behandelt (1 ccm/20 g Maus sc. oder per os). Die gleichen Dosen werden 4 Stunden später und am folgenden Morgen noch einmal gegeben. Die Mäuse werden mindestens 10 Tage lang beobachtet. Als Kontrollen dienen Mäuse, die nur infiziert sind und deren Blut auf Blutagar abgeimpft wird, aber auch jeweils ein Mäusekollektiv, das mit einer festgelegten Dosis eines bei diesem Stamm besonders wirksamen Sulfonamids behandelt wurde, um sicher zu sein, daß auch die Infektion in ihrer Intensität normal ansprechbar ist. Das Ergebnis einer Reihe solcher Streptokokkenversuche ist in Tabelle 2 zusammengefaßt. Aus den Prozentzahlen der überlebenden Mäuse läßt sich errechnen, daß die Streptokokkeninfektion der Maus von Reverin in der gleichen Größenordnung wie von Tetracyclin beeinflußt wird, auch die hier nicht wiedergegebene Absterbekurve hat bei beiden Präparaten den gleichen Verlauf.

Tabelle 2
Chemotherapeutische Versuche an Mäusen, die mit hämolytischen Streptokokken infiziert wurden

Konzentration der Substanzen	Einheiten bezogen auf T-HCl	Applikation	Reverin		Tetracyclin-HCl	
			Zahl der Mäuse	Überleb. in % nach 10 Tg.	Zahl der Mäuse	Überleb. in % nach 10 Tg.
1 : 1 000	3×1000	subkutan	8	100	8	100
1 : 2 000	3× 500	subkutan	16	93	20	95
1 : 4 000	3× 250	subkutan	24	96	24	96
1 : 8 000	3× 125	subkutan	34	97	38	92
1 : 16 000	3× 62,5	subkutan	42	81	50	64
1 : 32 000	3× 31,25	subkutan	32	40,6	36	33
1 : 64 000	3× 15,6	subkutan	24	16,6	32	22
Infektionskontrollen			50	1,6	62	1,6

2. Allgemeinversuche mit Salmonella paratyphi Stamm Breslau:

Da es schwierig ist, Breslaustämme für die Maus gleichmäßig virulent zu erhalten, bedienten wir uns der bekannten Technik, die Virulenz des Stammes durch Mucin zu steigern.

Wenige Tropfen einer 6—8 Tage alten Bouillonkultur eines Breslaustammes werden auf Schrägagar überimpft und bebrütet. Nach Ausbildung eines dichten Rasens wird abgeschwemmt mit 5 ccm einer 20%igen wäßrigen Mucinsuspension, die als 1:1-Kultur angesprochen wird. Im allgemeinen reichen 0,3 ccm i.p. dieser auf 1:30 mit Bouillon verdünnten Kultur aus, um Mäuse nach wenigen Tagen abzutöten. Die Behandlung der so infizierten Kollektive erfolgt dann in gleicher Weise wie bei den Streptokokkeninfektionen. Zur Abimpfung der Kontrollen reichen Agarplatten aus.

In Tabelle 3 ist das Ergebnis einer Reihe von Versuchen zusammengefaßt. Auch bei Breslau-Infektionen erweist sich Reverin als dem Tetracyclin gleichwertig.

Tabelle 3
Chemotherapeutische Versuche an Mäusen, die mit hämolytischen Streptokokken infiziert werden

Konzentration der Substanzen	Einheiten bezogen auf T-HCl	Applikation	Reverin		Tetracyclin-HCl	
			Zahl der Mäuse	Überleb. in % nach 10 Tg.	Zahl der Mäuse	Überleb. in % nach 10 Tg.
1 : 1 000	3×1000	subkutan	8	100	8	93,5
1 : 2 000	3× 500	subkutan	20	100	16	100
1 : 4 000	3× 250	subkutan	20	100	16	100
1 : 8 000	3× 125	subkutan	20	90	20	80
1 : 16 000	3× 62,5	subkutan	28	50	28	48
1 : 32 000	3× 31,25	subkutan	12	25	12	8,25
Infektionskontrollen			30	0	40	0

3. Untersuchungen bei Rickettsia Mooseri:

Das Laboratorium verfügt über langjährige chemotherapeutische Erfahrungen an Mäuseinfektionen mit Rickettsia Mooseri, die bis auf das Jahr 1942 zurückgehen. Die routinemäßige Weiterführung solcher Untersuchungen erscheint uns deshalb zweckmäßig, da die Rickettsien das Bindeglied darstellen von den kleinsten Bakterien zu den größten Viren.

Der Rick.-Mooseri-Stamm wurde uns 1942 durch den damaligen Direktor des Georg-Speyer-Hauses, Herrn Geheimrat *Otto*, zur Verfügung gestellt. Die Aufrechterhaltung der Virulenz dieses Stammes für Mäuse ist deshalb schwierig, weil immer nur bestimmte Mäuserassen zu 90 bis 100% der Infektion selbst erliegen. Die Streuung der Ergebnisse ist so groß, daß sichere Schlüsse im allgemeinen nur dann gezogen werden können, wenn pro Präparat und Dosis ca. 20 Mäuse eingesetzt werden. Neben einer Infektionskontrolle lassen wir in jedem Fall ein Mäusekollektiv mitlaufen, das mit einem bereits 1942 als hochwirksam erkannten Nitroacridinderivat Nr. 3582 behandelt wird, weil nicht nur die Virulenz des Stammes für Mäuse, sondern auch seine chemotherapeutische Beeinflußbarkeit von Passage zu Passage wechseln kann. Die Passage des Stammes erfolgt durch intraperitoneale Übertragung von Gehirnemulsionen erkrankter Mäuse. Die Infektion der Versuchsserien wird durch entsprechende Verdünnung solcher Gehirnemulsionen ebenfalls intraperitoneal vorgenommen. Die Kontrollen sterben etwa 7—10 Tage nach der Infektion.

Die Kollektive werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend mit dem Tag der Infektion, mit den gleichen Dosen behandelt. Etwa vom siebten Tag ab zeigen die Kontrollen erhebliche Krankheitszeichen, denen sie zu 90—100% er-

Tabelle 4 Chemotherapeutische Versuche an Mäusen, die mit Rickettsia mooseri infiziert sind.

Konzentration der Substanzen	Einheiten bezogen auf T-HCl	Applikation	Reverin				Tetracyclin-HCl			
			Zahl der Versuchs-tiere	davon erlagen der Infekt. in %	Differenz	Quotient	Zahl der Versuchs-tiere	davon erlagen der Infekt. in %	Differenz	Quotient
1 : 1000	3 × 1000	subkutan	40	12	60,5	83,5	20	15	57,5	79,2
1 : 5000	3 × 200	subkutan	40	12	60,5	83,5	20	30	42,5	58,6
Infektions-Kontrolle		—	80	72,5	—	—	—	—	—	—

liegen. Die mit Reverin und Tetracyclin behandelten Kollektive erfahren dabei nur eine verzögert eintretende, geringe Erkrankung und erholen sich weitgehend wieder. Die quantitative Beurteilung einer chemotherapeutischen Beeinflussung erfolgt durch Feststellung der Differenz (D) aus der Zahl der der Infektion erlegenen Kontrollen und der nach Behandlung eingegangenen Mäuse. Teilt man diese Differenz durch die Sterbequote bei den Kontrollen (× 100), so erhält man einen Quotienten (Q), der einen besseren Maßstab für die Bewertung der Versuche darstellt als die Differenz selbst. Trotz der großen Streuungen, die wir bei diesem Modell beobachtet haben, zeigt sich doch, daß Reverin bei der Rickettsieninfektion der Maus mindestens die gleiche Wirksamkeit besitzt wie das Tetracyclin (Tabelle 4).

4. Untersuchungen bei Kaninchensyphilis:

Es ist bekannt, daß die Antibiotika der Tetracyclinreihe klinisch und experimentell auch bei Spirochaetenerkrankungen, vor allem bei Syphilis, wirksam sind (*Urabe* u. a. [8]). Das Modell für den Nachweis einer Syphiliswirksamkeit ist bekanntlich der durch Spirochaeta pallida ausgelöste Schanker am Kaninchenhoden. Bei der vergleichenden Prüfung der beiden Tetracyclinpräparate auf ihre Syphiliswirksamkeit hin konnte am Kaninchen festgestellt werden, daß die klassischen Erregerstämme Truffi und Nichols in gleicher Weise von Reverin wie von Tetracyclin abgeheilt werden. Führt man diese Versuche quantitativ durch, so ergibt sich, daß jeweils die Einzeldosis von 50 mg/kg Kaninchen bei intramuskulärer Darreichung ausreicht, die Syphilome klinisch zum Verschwinden zu bringen, ohne daß es im Ablauf von einigen Monaten noch zu Rezidiven kommt. Von einer echten Heilung dieser Syphilisinfektion kann man aber nur dann sprechen, wenn auch die regionären Lymphdrüsen spirochaetenfrei werden und die so geheilten Tiere mit Pallida-Spirochaeten reinfiziert werden können. Das war mit beiden Präparaten in der angegebenen Dosierung der Fall.

Schrifttum: 1. Finland, M. et al.: J. Amer. med. Ass., 154 (1954), S. 561. — 2. Antibiot. Ann. (1953—1954), S. 46—107. — 3. Klein, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. 1957. — 4. Food and Drug Administration: Compilation of regulations for tests and methods of assay and certification of antibiotic drugs. U. S. Department of Health, Education and Welfare, Washington 1954. — 5. Rolly, H.: Medizin und Chemie VI, 1958. — 6. Fußgänger, R. u. Rolly, H.: Arzneimittel-Forsch., 4 (1954), S. 125. — 7. Fußgänger, R. u. Rolly, H.: Arzneimittel-Forsch., 6 (1956), S. 260. — 8. Urabe u. a.: Kyushu J. Med. Sci., 6 (1955), 2, S. 159, ref. Bull. Hyg., 31 (1956), 10, S. 1005.

Anschr. d. Verf.: Dr. med., Dr. phil. nat. Rudolf Fußgänger, Chemotherapeutisches Institut der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.-Hoechst.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus dem Veterinärhygienischen und Tierseuchen-Institut (Direktor: Prof. Dr. med. vet. *E. Roots*) und der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. *H. Bohn*) der Justus-Liebig-Universität Gießen

Die Reverinkonzentration im Blut und Urin nach einmaliger intravenöser Injektion

von D. STRAUCH und E. KOCH

Zusammenfassung: Die Ergebnisse unserer Blut- und Urinspiegelbestimmungen nach einmaliger intravenöser Reverininjektion sprechen dafür, daß die intravenöse Behandlungsweise gegenüber anderen Applikationsarten der Tetracycline den größten und sichersten therapeutischen Nutzen, verbunden mit den geringsten Gefahren (z. B. Enterokolitis, toxische Leberschädigung) verspricht.

Summary: The authors assessed the blood and urine level after a single intravenous injection of "reverin". The results demonstrate that compared with other modes of applying tetracyclines the intravenous administration is the least hazardous and the most beneficial.

Beim **Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (= Reverin®)** handelt es sich um ein Tetracyclin neuartiger chemischer Zusammensetzung, dessen Ausscheidung aus dem Organismus nicht bekannt war, so daß die Bestimmung von Blut- und Urinkonzentrationen bei einer ausreichenden Zahl von Kranken notwendig wurde. Da nach klinischen Erfahrungen von *Bohn* und *Koch* die meisten entzündlichen Erkrankungen bereits mit einer einzigen intravenösen Injektion von 250 mg Reverin pro Tag therapeutisch zu beeinflussen waren, wandten wir diese Einzeldosis auch für unsere fortlaufenden Prüfungen bei 25 Kranken an, erhöhten sie aber zu Vergleichszwecken bei weiteren 5 Kranken auf 350 mg.

I. Methodik

A. Krankengut und Untersuchungsgang:

Bei den fortlaufend untersuchten 30 Leichtkranken handelte es sich um solche mit Magenulkus, kompensiertem Diabetes mellitus, kompensiertem Herzklappenfehler oder abklingendem Virusinfekt. Ferner wurden stichprobenweise Untersuchungen bei 10 Hochfiebernden mit Grippepneumonie, Pyelonephritis bzw. Leukämie sowie bei 4 Kranken mit schwerer Hepatitis vorgenommen.

Um schon in den ersten Stunden nach der Injektion spontan gelassenen Urin regelmäßig erhalten zu können, wurden die Kran-

ken am Untersuchungstage angehalten, um 7.15 Uhr 750 ccm Flüssigkeit (Kamillentee, Kornkaffee) innerhalb von 15 Minuten einzunehmen und um 7.55 die Harnblase völlig zu entleeren. Um 8.00 Uhr erfolgte die intravenöse Applikation von Reverin. Bei 25 Kranken betrug die Dosis 250 mg, bei 5 weiteren 350 mg. Das Mittel war stets in 10 ccm Aqua dest. gelöst und wurde innerhalb einer Minute injiziert. Um 8.15, 8.30, 9.00, 10.00, 12.00, 16.00 Uhr und am nächsten Morgen um 8.00 Uhr wurde Blut zur bakteriologischen Bestimmung der Reverin-Konzentrationen entnommen. Zwecks Entnahme der Urinproben wurden die Kranken aufgefordert um 10.00, 12.00 und 16.00 Uhr die Harnblase zu entleeren. Nach 16.00 Uhr bis zum nächsten Morgen um 8.00 Uhr wurde der Urin gesammelt und im Eisschrank bei 4° aufbewahrt. Die Bestimmung der Reverinkonzentrationen in den 4 Urinproben erfolgte gleichzeitig.

Bei den 10 Hochfiebernden wurde der Reverinspiegel im Blute nur einmal, und zwar 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Applikation von 250 mg geprüft.

Bei 4 Kranken mit schwerer Hepatitis wurde 1 Stunde nach der Injektion von 250 mg Reverin die Konzentration im Blut und im mittels Duodenalsonde gewonnenen Duodenalsaft bestimmt. Das Verhalten von 4 Personen ohne Leberleiden wurde zum Vergleich gegenübergestellt.

B. Bestimmung der Reverinspiegel

Die Reverinkonzentration wurde in den insgesamt 360 Einzelproben mittels des Reihenverdünnungstests nach *Dornbush und Pelcack* bestimmt.

Die erforderliche Standardlösung wurde mit Reverin-Reinsubstanz in Bouillon hergestellt (Liebig-Fleischextrakt 1,0; Pepton [Fleisch-Merck], 1,0; NaCl 0,3; $Na_2HPO_4 + 2H_2O$, 0,2 [n. Sörensen]; Aqua fontana ad 100,0; p_H 6,0, eingestellt mit Acid. citr.). Eine größere Standardlösungsmenge diente stets als Vorrat und wurde für eine Woche bei —40° eingefroren. Die Endkonzentration wurde auf 0,4 mcg/ml bei einem p_H von 7,6 eingestellt.

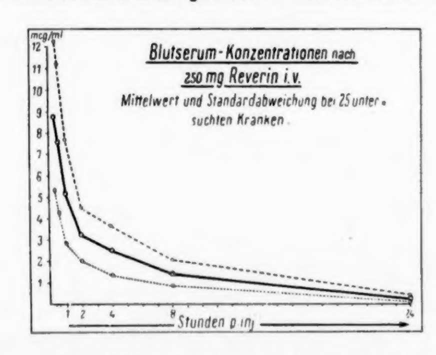
Als Testsuspension diente eine 1 : 100 verdünnte 12—16stündige Bouillonkultur von Bac. cereus, Stamm „PCJ 213". Zur Aufbewahrung und Züchtung des Stammes wurde die Bouillon in der genannten Zusammensetzung (jedoch p_H = 7,6) mit Zusatz von 2% Agar-Agar verwendet. Die untere Erfassungsgrenze unserer Meßwerte bestimmten wir mit 0,05 γ Reverin/ccm.

Bei jeder Bestimmung liefen eine Standardreihe, eine Reihe mit unbeimpfter Bouillon, eine Reihe mit beimpfter Bouillon, und bei Bestimmung der Konzentration in Galle eine Reihe Bouillon mit Galle ohne Testkeim (um bakterienhaltige Proben herauszufinden und von der Untersuchung ausschließen zu können) zur Kontrolle mit.

Um Verunreinigungen durch Luftkeime zu verhüten, wurden die Reihen bereits während des Ansatzes mit sterilen Blechplatten abgedeckt.

C. Graphische Darstellung der Ergebnisse:

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutwertmeßreihen wurden als Stichproben graphisch aufgetragen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der lückenlos aus Sammelurinen



gewonnenen Konzentrationen wurden als Säulendiagramme dargestellt. Auf der Ordinate wurde die Reverinkonzentration, auf der Abszisse die Zeit in Stunden nach einmaliger intravenöser Injektion aufgetragen.

D. Statistische Bearbeitung:

1. Beurteilung der Mittelwertsdifferenz der beiden Meßreihen nach Injektion von 250 bzw. 350 mg Reverin mittels der t-Verteilung nach *Fisher*. Ergebnis in Wahrscheinlichkeitsgraden (P) ausgedrückt.

2. Die im Blut und im Urin während der verschiedenen Zeitabschnitte gefundenen Konzentrationen wurden in jedem Einzelfall miteinander verglichen. Zum Vergleich mit den während der 4 Zeitabschnitte (0—2, 2—4, 4—8, 8—24 Stunden) lückenlos erfaßten Urinkonzentrationen wurden die während der genannten 4 Zeitabschnitte mehrfach bestimmten Blutkonzentrationen wie folgt gemittelt: Im 1. Abschnitt (0—2 Stunden) waren 4 Blutbestimmungen zu berücksichtigen, die nicht in gleichmäßigen Zeitabständen abgenommen worden waren. Daher mußten die Unterschiede in den Zeitspannen dadurch ausgeglichen werden, daß der 15- und 30-Minuten-Wert nur mit $^1/_8$, der 1-Stunden-Wert schon mit $^1/_4$ und schließlich der für die längste Zeitspanne gültige 2-Stunden-Wert mit $^1/_2$ multipliziert wurde. Die Summe galt dann als Mittelwert während der ersten 2-Stunden-Injektion. In den folgenden 3 Zeitabschnitten konnte aus den Blutwerten am Beginn und jenen am Ende des betr. Zeitabschnittes einfach gemittelt werden. Die insgesamt je 120 errechneten Blut- sowie bestimmten Urinkonzentrationen wurden in einer Korrelationstabelle zusammengefaßt, der Koeffizient der Korrelation und seine Streuung berechnet und das Ergebnis als Wahrscheinlichkeit P ausgedrückt.

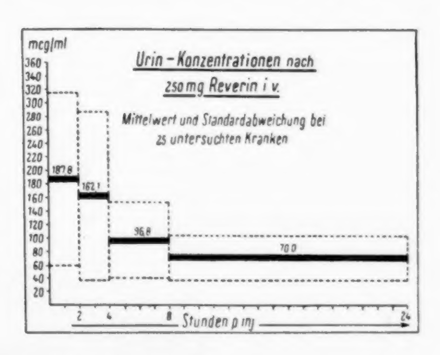
3. Die nach 2. von jedem Einzelfall berechneten Mittelwerte der Blutspiegel wurden zusätzlich auch mit den im Urin ausgeschiedenen absoluten Reverinmengen (in mg angegeben) verglichen und die Korrelationsrechnung wie nach 2. wiederholt.

4. Der während der verschiedenen Zeitabschnitte im Blut beobachtete Konzentrationsabfall wurde in jedem Einzelfall mit jenem im Urin verglichen. Bezugswert für den Abfall der Blutkonzentration war der Gesamtabfall der Blutkonzentration zwischen dem 15-Minuten-Blutwert und dem 24-Stunden-Wert (angegeben in jedem Einzelfall mit 100%), jener für den Urinwert die gesamte Ausscheidungsmenge des Reverin während 24 Stunden nach Injektion (ebenfalls in jedem Einzelfall als 100% angegeben). Der Blutkonzentrationsabfall während der 4 Zeitabschnitte wurde in % des Gesamtabfalles, die Reverinausscheidungsmenge während der Zeitabschnitte ebenfalls in % der Gesamtausscheidung angegeben. Die Blut- und Urin-%-Zahlen wurden in 4-Felder-Tafeln gegenübergestellt. Das Ergebnis wurde in der t-Tafel abgelesen und in P ausgedrückt.

II. Ergebnisse

A. Blutkonzentrationen:

In den ersten Stunden nach Injektion von 250 mg Reverin lagen die Konzentrationen im Blutserum, wie Tabellen und Diagramme im einzelnen erkennen lassen, weit über jenen, die etwa zur Bakteriostase auch der am wenigsten empfindlichen Bakterienarten nötig wären. In jedem Falle waren auch nach 8 Stunden noch Werte zu messen, die über den zu



fordernden antibiotischen Konzentrationen lagen. Sogar 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Injektion waren bei allen Kranken meßbare Konzentrationen vorhanden, die bei hochempfindlichen Keimarten immer noch antibiotisch wirksam sein können. Auch für die Gruppe der hochfiebernden Kranken traf das zu (24-Stunden-Wert = 0,25 ± 0,18 γ/ccm).

Erhöhung der Einzeldosis auf 350 mg brachte gegenüber der 250-mg-Gruppe keine anhaltende Blutspiegelerhöhung. Zwar lag der 15-Minuten-Mittelwert der 350-mg-Gruppe deutlich über jenem der 250-mg-Gruppe (P der Mittelwertsdifferenz = 0,02), aber bereits beim 30-Minuten-Wert und erst recht bei den folgenden Mittelwerten ließen sich keine Unterschiede mehr nachweisen (P = 0,4—0,7).

Vergleichen wir unsere Ergebnisse zunächst mit jenen, die kürzlich von *Welch* nach einmaliger oraler Gabe der gleichen Dosis von 250 mg erzielt wurden, so lagen unsere Werte nach Reverininjektion in den ersten Stunden 10mal, in den folgenden 4—6 Stunden immer noch doppelt so hoch. Gegenüber der sehr geringen Streuung der Blutwerte nach intravenöser Gabe war jene nach oraler Tetracyclinverabreichung so groß, daß unter 30 von *Welch* Untersuchten bei nicht weniger als 3 Kranken nach 2 Stunden, bei 2 nach 3 Stunden und bei 1 sogar nach 6 Stunden überhaupt kein Blutspiegel meßbar war! Orale Verabreichung der neueren Tetracyclin-Phosphat-Präparate erbrachte nach *Welch* zwar höhere Blutspiegelmittelwerte als nach Anwendung der älteren HCl-Tetracycline, jedoch war die Streuung auch dieser Werte bei den einzelnen Versuchspersonen so erheblich, daß unter 30 Untersuchten bei 8 Kranken während der 6-Stunden-Untersuchung niemals ein therapeutisch genügend wirksamer Blutspiegel erreicht wurde.

Übereinstimmung ergibt sich hingegen bei einem Vergleich der von anderen Autoren gefundenen Blutwerte nach intravenöser Infusion der älteren Tetracyclinpräparate. Nur während der Infusionsdauer von 30 Minuten bis 2 Stunden wurden höhere Werte als nach einmaliger Reverininjektion gefunden, während die Werte nach der 3. bzw. 4. Stunde in gleicher Größenordnung lagen wie nach Reverininjektion, auch wenn die infundierte Menge doppelt so hoch — 500 mg — gewählt wurde. Auch wir haben festgestellt, daß Erhöhung der Einzeldosis über 250 mg keine wesentlich höheren Blutspiegel bewirken konnte.

Blutspiegelwerte nach intramuskulärer Tetracyclininjektion wurden nur vereinzelt mitgeteilt. Ein Vergleich mit den von uns nach intravenöser Injektion erzielten Werten ist daher kaum möglich, zumal bis heute kein Tetracyclinpräparat entwickelt ist, das risikolos während einer mehrtägigen Behandlung intramuskulär injiziert werden könnte.

B. Urinkonzentrationen:

Auffallend hohe Reverinkonzentrationen bei einmaliger Injektion wurden im Urin gemessen. Sie lagen schon in den ersten Stunden nach Injektion 10—50mal höher als jene im Blut. Die Durchschnittskonzentration im Urin fiel auch in den folgenden 24 Stunden langsamer ab als die Blutkonzentration, so daß 8—24 Stunden nach Injektion die Urinspiegel 100- und 200mal höher als jene im Blute lagen. Zwar war die Streuung der Einzelwerte größer als im Blute. Aber auch die am niedrigsten liegenden Urinwerte übertrafen die therapeutisch voll wirksamen Spiegel um ein Vielfaches.

Schon in den ersten 2 Stunden wurden — bei großen individuellen Schwankungen — etwa 25% der injizierten Reverindosis wieder im Urin ausgeschieden. Aber auch im letzten Zeitabschnitt von 8 bis 24 Stunden waren im Urin noch größere Reverinmengen aufzufinden, so daß innerhalb von 24 Stunden über 50% der injizierten Dosis im Urin nachzuweisen war.

C. Beziehung zwischen Blut- und Urinkonzentration:

Eine gleichsinnige Beziehung zu allen Untersuchungszeiten bestand zwischen der Höhe der Blut- und der Höhe der Urinspiegel. Auch in den Meßreihen von *Dimmling u. a.* nach Infusion der älteren Tetracyclinpräparate konnten wir die gleichen Beziehungen rechnerisch ermitteln.

Desgleichen bestand eine Beziehung zwischen der Blutspiegelhöhe und der zu gleicher Zeit im Urin ausgeschiedenen absoluten Reverinmenge ($r = 0,704 \pm 0,072$, $P = 0,001$).

Eine Korrelation zwischen dem Umfang des Reverinverlustes im Urin und dem nachfolgenden Blutspiegelabfall wurde hingegen vermißt ($P = 0,6$). Es braucht daher nicht befürchtet zu werden, daß etwa die durch therapeutische Flüssigkeitszufuhr erzeugte Harnflut bei der Pyelonephritisbehandlung einen wesentlichen Abfall der antibiotischen Urinkonzentrationen nach sich ziehen könnte.

D. Duodenalsaftkonzentration:

Gegenüber den überaus hohen Urinkonzentrationen sind die Reverinspiegel im **Duodenalsaft** sehr gering. Sie liegen in der gleichen Größenordnung wie jene im Blutserum. Teilweise dürfte das mit der Galle ausgeschiedene Reverin im Dünndarm wieder rückresorbiert werden, so daß auf jeden Fall die verbleibende Reverinausscheidung im Stuhl sehr gering ist. Die Tetracyclinkonzentration im Darminhalt hat aber, wie *Bohn und Koch* ausgeführt haben, auf die Entstehung der gefürchteten Enterokolitis großen Einfluß, womit erklärt ist, daß wir unter unseren 2000 mit Tetracyclin i.v. behandelten Kranken niemals eine Enterokolitis auftreten sahen. Auch bei unseren Kranken mit schwerer Hepatitis sind Reverinkonzentrationen im Duodenalsaft zu messen wie bei den Lebergesunden.

Blutserumkonzentrationen in mcg/ccm

Urinkonzentrationen	0,0-0,8	0,9-1,6	1,7-2,5	2,6-3,4	3,5-4,3	<4,3	
< 240 mcg/ccm	—	—	—	5	4	10	19
120—239	—	3	9	6	7	6	31
60—119	2	15	10	3	6	4	40
0—59	10	8	5	5	1	1	30
	12	26	24	19	18	21	120

$r = + 0,768 \pm 0,0375$
$P = \ll 0,001$

Schrifttum: 1. Bohn, H. u. Koch, E.: Münch. med. Wschr. (1958). — 2. Dimmling, Th. u. Carstensen, G.: Ärztl. Forsch., 51 (1956), S. 1. — 3. Dornbush, A. C. u. Pelcack, E. J.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 51 (1948), S. 218. — 4. Fisher, R. A. u. Yates, F.: Statistical Tables New York (1953). — 5. Koch, E., Heiss, F., Wachtel, H. J. u. Schompert, K.: Medizinische (1954), 21, S. 742. — 6. Rissel, E., Schnack, H. u. Wewalka, F.: Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 837. — 7. Schlösser, W. u. Behnke, M.: Geburtsh. u. Frauenheilk., 5 (1956), S. 439. — 8. Welch, H., Lewis, Ch. N., Staffa, A. W. u. Wright, W. W.: Antibiot. Med. a. Chemotherapy, IV, 4, 215 (1957).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. vet. D. Strauch, Veterinärhygienisches und Tierseuchen-Institut der Universität Gießen, Frankfurter Str. 87, und Oberarzt Dozent Dr. med. E. Koch, Medizinische Universitäts-Klinik Gießen, Klinikstr. 32.

DK 615.779.93—092 Reverin

Tabelle: **Blut- und Urinmittelwerte nach i. v. Injektion von 250 bzw. 350 mg Reverin*)**

15 Min. mcg/ml Blut	30 Min. mcg/ml Blut	1 Stunde mcg/ml Blut	2 Stunden mcg/ml		Gesamtmenge Reverin im Urin in mg	4 Stunden mcg/ml		Gesamtmenge Reverin im Urin in mg	8 Stunden mcg/ml		Gesamtmenge Reverin im Urin in mg	24 Stunden mcg/ml		Gesamtmenge Reverin im Urin in mg	Ges.-Ausscheidung v. Reverin innerhalb 24 Stunden im Urin in % der inj. Menge
			Blut	Urin		Blut	Urin		Blut	Urin		Blut	Urin		
							250 mg (25 Fälle)								
8,8± 0,78	7,7± 0,69	5,21± 0,47	3,34± 0,25	187,8± 26,4	41,8 ±7,3	2,62± 0,21	162,1± 25,1	32,8 ±5,5	1,44± 0,13	96,8± 11,7	25,6 ±3,7	0,34± 0,035	70± 6,9	29,7 ±5,1	55,4±5,6
							350 mg (5 Fälle)								
15,2± 4,7	8,4± 2,26	5,64± 1,13	4,8± 1,1	348± 94,5	60,9 ±15,4	4,02± 1,04	234± 45,4	47,5 ±13,4	1,84± 0,45	155± 36	39,8 ±11,8	0,37± 0,125	72,4± 26,2	26,2 ±5,7	49,8±9,6

*) gekürzt, die ausführliche Tabelle kann auf Wunsch von den Autoren ausgeliehen werden.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. *H. Bohn*)

Die intravenöse Behandlung mit dem Pyrrolidino-methyl-tetracyclin (Reverin®)

(Ergebnisse unserer 6jährigen intravenösen Behandlung mit Tetracyclinpräparaten)

von H. BOHN und E. KOCH

Zusammenfassung: Die Bedeutung des Tetracyclins als Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum ist jedem Arzt bekannt. Die bisher fast ausschließlich geübte orale Darreichungsart ist mit zahlreichen Gefahren (z. B. Enterokolitis) und therapeutischen Nachteilen (wechselnde und oft ungenügende Blutspiegel) belastet. Diese Schwierigkeiten sind bei der intravenösen T.-Darreichung nicht zu befürchten, da kleine Dosen von 250 mg einmal, in seltenen Fällen auch zweimal täglich injiziert, vollkommen ausreichen, um einen ausreichenden hohen T.-Blut- und Urinspiegel über 24h hin zu sichern. Therapieversager haben wir daher bei Krankheiten mit T.-empfindlichen Keimen so gut wie nicht beobachtet. Gegenüber den älteren bisher im Handel befindlichen T.-Präparaten zur parenteralen Anwendung fehlt dem Reverin der Farbwerke Hoechst jegliche örtliche Schädigung an der injizierten Vene (Schmerzen, Thrombophlebitis, Venenverödung, u. U. Emboliegefahr). Nur Reverin ist über viele Stunden und Tage haltbar bei gelöstem Ampulleninhalt. Die Injektion des in 10 ccm Aqua dest. gelösten R. (250 mg) kann ziemlich schnell innerhalb einer halben bis einer Minute erfolgen.

Über hepatotoxische Wirkungen hoher i.v. Dosen von T. im Tierversuch haben wir an anderer Stelle berichtet. Auf Grund unserer Untersuchungen sowie klinischer Beobachtungen von anderer Seite wird man Kranke mit diffuser Leberschädigung von der T.-Behandlung ausschließen oder unter Kontrolle des Prothrombinspiegels als empfindlichem Maßstab für etwa eingetretene Hepatotoxizität des Tetracyclins, nur im Krankenhaus behandeln.

Unsere klinischen Erfahrungen mit der von uns seit 6 Jahren geübten intravenösen Tetracyclintherapie (bei über 2000 Kranken) erstrecken sich vor allem auf die hervorragende Wirkung bei allen Krankheitsfolgen der Pyelonephritis (akute, chronische mit akuten Schüben, latente chronische PN, pseudourämische Verlaufsart, Papillennekrose). Auch bei Cholangitiden noch gutartigen Verlaufs kann man unter Kontrolle der Leberfunktion gute Erfolge erzielen. Bei Kolisepsis erwies sich das T. als Mittel der Wahl. Auch bei Bluterkrankungen, wie Agranulozytose, Panmyelopathie und bestimmten Verläufen der Leukose erwies sich T. als unerreichbar für andere Antibiotika. Auch bei Krankheiten durch andere Erregerarten, bei Meningokokkensepsis, Lentasepsis, verschiedenen Pneumoniearten, oder als antibiotisches Prophylaktikum bei langdauernder Cortison- und ACTH-Therapie, bei Zahnextraktionen und Tonsillektomien, bei Zystoskopien und Pyeloskopien, hat sich uns die intravenöse Reverinzufuhr unübertrefflich bewährt.

Summary: The significance of tetracyclin as an antibiotic with a wide spectrum of effectiveness is well-known to every doctor. The oral way of administration, which has hitherto been exclusively employed, entails numerous hazards (e. g. enterocolitis) and therapeutic disadvantages (changing and often insufficiently high blood-levels). These difficulties are eliminated when the tetracyclin is administered intravenously at dosages of one or, in rare cases, twice daily 250 mg., in order to guarantee a sufficiently high tetracyclin level in blood and urine for a period of over 24 hours. Therapeutic failures therefore never occurred in diseases with tetracyclin sensitive germs. A comparison with the formerly marketed tetracyclin preparations for parenteral use shows that reverin of the Farbwerke Hoechst entails no local impairments of the vein used for injection (pain, thrombophlebitis, obliteration of veins and perhaps danger of embolism). Only reverin is stable, also when the content of the ampoulle is dissolved. The injection of reverin (250 mg.) dissolved in 10 ml. of distilled water can be carried out quickly within 30 seconds to one minute.

The authors reported elsewhere on the hepatotoxic effect of extremely high doses of intravenously administered tetracyclin in the animal test. According to the authors' investigations and to clinical observations of other workers, patients with diffused damage of the liver must be excluded from tetracyclin therapy, or they must be subjected to hospital treatment where tests of the prothrombin level can be performed as a sensitive gauge for a possible occurrence of liver damage by tetracyclin.

The authors' clinical experiences of over six years in more than 2000 patients regarding intravenous tetracyclin therapy chiefly concern the outstanding effect in all sequelae of pyelonephritis (acute, chronic with acute axacerbations, latent chronic pyelonephritis, pseudo-uraemic course, necrosis of the papillae).

Also cholangangitis of benign type shows good response, when the liver function is regularly checked. Tetracyclin was the remedy of choice in cases of sepsis due to B.coli. Tetracyclin was also incomparably superior to other antibiotics in diseases of the blood, such as agranulocytosis, panmyelopathy and in certain precursors of leucosis. The intravenous administration of tetracyclin was also of unrivalled value in diseases due to other kinds of bacteria, such as meningococcal sepsis, lental endocarditis, various forms of pneumonia or as an antibiotic preventive measure in cases of long-termed cortisone and ACTH-therapy, of tooth-extractions and tonsillectomies, of tystoscopies, and pyeloscopies.

Wegen ihrer Eigenschaft, auf ein sehr ausgedehntes Bakterienspektrum zu wirken, beanspruchen die Tetracycline ganz besonderes klinisches und therapeutisches Interesse. Leider standen ihrer vorzüglichen therapeutischen Wirkung häufig beobachtete leichtere bis schwerste **Schäden** gegenüber, vor allem im Bereich des Magen-Darm-Kanals, die ihre vielseitige Anwendungsmöglichkeit ungünstig belasteten. Nach den zahlreichen Publikationen über solche Schäden handelte es sich hauptsächlich um schwere bis schwerste, u. U. tödlich verlaufende Enterokolitiden (2, 7, 8, 9, 10, 19, 20, 22). Die Ursache hierfür sah man in einer Störung der physiologischen Darmflora. Bekanntlich wird bei der oralen Zufuhr des T. nur etwa die Hälfte der zugeführten Menge vom Darm resorbiert und der Therapie nutzbar gemacht, während die andere Hälfte im Darmkanal verbleibt und mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Während der ganzen etwa 14 Tage währenden T.-Kur halten sich also große Mengen des Antibiotikums dauernd im Darmkanal auf und sind dadurch in der Lage, die physiologische Darmflora zu beeinflussen. Da man bei den schwer verlaufenden Enterokolitiden öfters eine pathogene Keimart im Stuhl feststellte (2, 7—10, 22), sah man darin einen eindeutigen Hinweis auf die schädigende Wirkung der T. auf die normale Darmflora, wobei es auch zum Überwuchern pathogener Darmkeime kommen sollte. — Daß aber diese zunächst naheliegende Erklärung für die häufig beobachtete Enterokolitis nicht zutreffen kann, geht u. E. hervor aus Befundberichten, nach denen einerseits im Laufe der oralen Behandlung zuweilen

eine ausgesprochene pathogene Stuhlflora (z. B. Proteus) nachweisbar war, ohne daß geringste Zeichen einer bestehenden Enterokolitis bestanden (11), während andererseits Beobachtungen über schwerste, u. U. tödlich verlaufende Enterokolitis nach oraler Gabe beschrieben wurden (10, 11), ohne daß dabei eine pathogene Keimflora im Stuhl festgestellt wurde. Endlich hat in neuester Zeit *Knothe* (11) aus dem Hygieneinstitut in Kiel auf Grund großer Untersuchungsreihen am Menschen höchstens ein vorübergehendes Zurückdrängen der normalen Koliflora im Stuhl, und zwar nur für die Dauer der oralen Behandlung nachweisen können, jedoch machte nach Absetzen der T.-Zufuhr die Stuhlflora ganz schnell einem normalen Verhalten Platz. Diese Befunde stimmen mit unseren eigenen zahlreichen Testuntersuchungen am Menschen und bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen überein. Sie lassen daher die allgemein herrschende Annahme einer Überwucherung pathogener Keime im Darm als ausschlaggebende Ursache der Enterokolitis als nicht zutreffend erscheinen.

Bis dahin war also ungeklärt, auf welchem Wege es bei der oralen Behandlung zu dem schweren Bilde der Enterokolitis kommen konnte. Schon mit Beginn der T.-Ära hatten wir uns daher die Aufgabe gestellt, den genannten Fragenkomplex in tierexperimentellen Untersuchungen aufzuklären. Unsere eingehenden und über lange Zeit hingehenden Untersuchungen haben zu dem eindeutigen Ergebnis geführt, daß bei der Anwendung hoher T.-Dosen ein lebertoxisches Vergiftungsbild auftritt mit Abnahme der Prothrombinbildungsfähigkeit, Absturz des Blutprothrombins mit folgendem Auftreten von Kapillarwandblutungen in verschiedenen Organen, vor allem im Bereich des Magen-Darm-Kanals, wobei die damit verbundene schwere Darmwandernährungsschädigung zum Auftreten nekrotisierender ulzeröser Darmprozesse führt (15, 17). Hierbei können die während der oralen Kuranwendung dauernd in hoher Konzentration im Darm anwesenden T.-Mengen einen zusätzlichen örtlichen Schaden an der Darmwand bewirken. Beim Menschen kann nach unserer Ansicht, die sich auf Schrifttummitteilungen (2, 7—9, 19) und auf eigene Krankenbeobachtungen stützt, die örtlich bedingte toxische Darmwandschädigung bei der oralen Behandlung allein schon zum Auftreten schwerer Enterokolitiden dann führen, wenn es sich um Kranke in dekrepidem körperlichen Zustand handelt mit stark verminderter allgemeiner Abwehrkraft. Bei körperlich stark heruntergekommenen Kranken sah man z. B. schon einen oder einige Tage nach oralem Kurbeginn schwerste und zuweilen auch tödlich endende Enterokolitiden (7), die unserer Ansicht nach nur mit der Annahme einer toxischen Entstehungsursache verstanden werden können.

Um diesen bei der oralen Behandlung drohenden Gefahren auszuweichen, sodann, um den Unsicherheitsfaktor der wechselnden Resorptionsgröße beim jeweiligen Patienten auszuschließen, haben wir schon gleich mit dem Beginn der T.-Ära wohl als einzige Klinik in Europa konsequent die **i.v. Injektionsart** angewandt. Dadurch konnten wir im Gegensatz zum Verhalten bei der oralen Verabreichung mit ihrem stark wechselnden T.-Blutspiegel einen über 24 Stunden hingehenden therapeutisch ausreichend hohen Blutspiegel erzeugen, auch wenn nur einmal am Tage injiziert wurde (23). Daß unser Vorgehen richtig war, geht daraus hervor, daß wir seit 1952 bis heute bei über 2000 Kranken nur ganz selten Therapieversager beobachteten und vor allem niemals Enterokolitiden, diese auch nicht in leichtester Form, während wir andererseits im gleichen Zeitraum bei 70 Kranken, die wir vergleichsweise oral mit T. behandelten (vorwiegend Brucellosen), 3 schwere und einige leichtere Enterokolitiden erlebten [1]).

Nach 6j. Erfahrung mit der von uns ausgebauten i.v. Kurbehandlung mit verschiedensten T.-Präparaten an über 2000 Kranken lohnt es sich darüber zu berichten, vor allem deshalb, weil wir wahrscheinlich allgemein an einem Wendepunkt dieser Therapie angelangt sind insofern, als in Zukunft die i.v. Behandlungsart die bis heute fast allgemein geübte orale hoffentlich sehr bald ganz verdrängen wird.

Als wir seinerzeit mit unseren systematischen i.v. T.-Kuren begannen, existierten noch keine Angaben über Dosierungsgröße und notwendige Zahl der täglichen Injektionen. Insbesondere war nichts bekannt über etwaige Gefahren, etwa bei hoher Dosierung, wie sie damals vereinzelt von Chirurgen i.v. für die ersten Tage nach Operationen im Magen-Darm-Bereich angewandt wurden. Daß in solchen Krankheitsfällen bei hoher Dosierung nach eben durchgemachter Operation zuweilen lebensbedrohliche Organfunktionsstörungen mit Zusammenbruch der homöostatischen Regulationen auftraten und im Schrifttum mitgeteilt wurden (2, 22), mag mit ein Grund dafür sein, daß man von vornherein von der systematischen i.v. Anwendungsart abgeschreckt wurde.

Damals standen wir somit vor der Aufgabe, in tierexperimentellen Studien die Grundlage für die i.v. T.-Therapie zu schaffen und die gewonnenen Ergebnisse für die i.v. Behandlungsart beim Menschen auszubauen.

Zunächst war es also nötig, **tierexperimentelle Untersuchungen** an den Anfang dieser Studien zu stellen (17). Bei einer gegenüber T. besonders empfindlichen Tierart, wie dem Meerschweinchen, traten schon wenige Stunden nach i.v. Gabe von hohen T.-Dosen schwerste Allgemeinstörungen auf mit dem histologischen Bilde der akuten Leberzellnekrose und den klinischen Symptomen von Blutungen in die Kapillargebiete verschiedenster Organe, wie Unterhautfettgewebe, Hirn, Niere und besonders im ganzen Magen-Darm-Bereich. Als Ursache fanden wir einen akuten Absturz des Serumprothrombins infolge Unfähigkeit der geschädigten Leber, dieses in ausreichender Menge zu bilden. Gleichzeitig war Auftreten von Antithrombinen zu beobachten. Als terminales Bild entwickelte sich eine ausgebreitete Enterokolitis mit Austrocknung des Körpers, Kochsalzverlust, sekundärem Nierentubulischaden (hyposthenurische Polyurie) und Harnstoffanstieg (Azotämie) im Blute, Zusammenbruch des Wasser- und Kochsalzhaushaltes. Dem klinischen Bilde der schweren Enterokolitis liegt einleitend zweifellos eine durch die

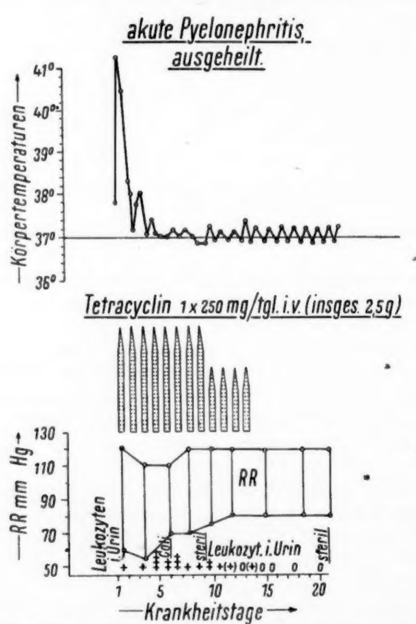


Abb. 1: 21j. Student (Beobachtung 1955), der nach einer anstrengenden sportlichen Leistung an einem heißen Sommertage profuse Schweißausbrüche bekam und am übernächsten Tage an einer einseitigen hochfieberhaften akuten PN erkrankte. Tetracyclin i.v. 1mal 250 mg/Tag ließ die Erscheinungen schnell zurückgehen. Bei Kontrollen in halbj. Abständen anscheinend restlose Ausheilung.

[1]) Während der Drucklegung der Arbeit haben wir bedauerlicherweise unseren ersten Fall mit leichter Enterokolitis und geringem Absinken des Prothrombinspiegels nach Reverin beobachtet, ohne daß wir bisher diese Ausnahme unter 2000 behandelten Kranken erklären können.

Permeabilitätsstörung der Darmwandkapillaren bedingte akute Ernährungs- und Durchblutungsstörung zugrunde mit Änderung des normalen Darmsekretes, damit des physiologischen Darmmilieus für die Darmflora, was wohl jetzt erst zum Überwuchern pathogener Keime führen dürfte. Der sicher außerordentlich lebhafte und bisher noch kaum studierte Stoffwechsel der Darmwand leidet insbesondere im Bereich der Darmwandzotten, wo wir am frühesten die Nekrosen auftreten sahen. Im einzelnen wäre wohl die Möglichkeit gegeben, an der Änderung der Mitoserate der Darmepithelien, die ja z. B. auch nach Zytostatikagaben am frühesten gestört ist, Zeitpunkt und Größe der toxischen T.-Wirkung zu studieren.

Es war interessant, das Verhalten der i.v. Zufuhr mit hohen T.-Dosen bei Ratten zu studieren, die sich uns im Gegensatz zum Verhalten bei den Meerschweinchen als besonders T.-unempfindlich zeigten. Bei dieser Tierart traten bei Dosen, die bei den Meerschweinchen schon schwere lebertoxische Krankheitsbilder hervorgerufen hatten, noch keinerlei Veränderungen auf. Erst bei ganz extrem hohen Dosen reagierten auch sie mit dem oben beschriebenen Vergiftungsbild. Als Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens konnten wir nachweisen, daß bei den Ratten mittlere und selbst hohe Dosen überhaupt nicht in die Lebersubstanz eindringen, was erst bei extrem hohen Dosen der Fall ist. Setzt man aber den sonst unempfindlichen Ratten vor der Behandlung eine diffuse

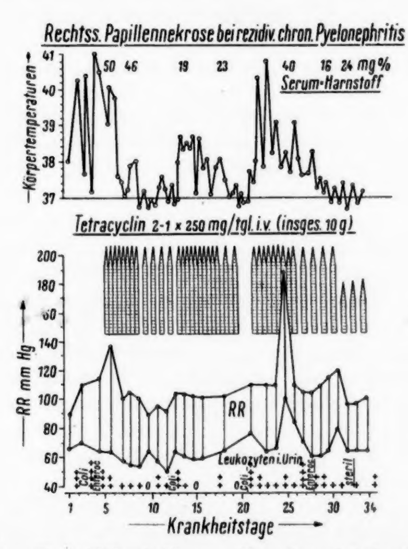


Abb. 2: 42j. Frau (Beob. 1954) mit Nierenpapillennekrose bei chronischer PN. Während einer Schwangerschaft im 20. Lj. erstmals hochfieberhafte, langanhaltende, akute Schübe einer PN, die sich in der Folgezeit fast in jedem Jahr wiederholten. 8 Tage vor der Klinikseinweisung unspezifische Enterokolitis mit sehr häufigen Entleerungen wässerigen Stuhls und mit allgemeinen Austrocknungserscheinungen. 3 Tage vor Einweisung hohe septische Temperaturen, Kollaps (Einweisungsdiagnose Herzinfarkt!), heftige Schmerzen im rechten Nierenlager schon bei leiser Berührung, fadenförmiger Puls, Kollaps mit Blutdruckabfall auf 80/65 mmHg, blasse Zyanose. Tetracyclin i.v. 2mal 250 mg bewirkte — neben reichlicher parenteraler Flüssigkeitszufuhr und Arterenolgaben — schon innerhalb von 2 Tagen Abfieberung. Nach Reduzierung der Dosis am 5. Tage auf 1mal 250 mg fieberhaftes Rezidiv, das nach Erhöhung der Dosis schnell wieder abklang. Am 19. Krankheitstage mußte Tetracyclin (älteres, wenig gut verträgliches Präparat im Jahre 1954!) wegen schlechter Venenverträglichkeit abgesetzt werden. Sofort trat wieder ein hochfieberhafter Schub mit Anfallshochdruck und pseudourämischem Bild auf. Die T.-Therapie wurde trotz der schlechten Venenverhältnisse wieder aufgenommen, und der schwere Zustand klang bald wieder ab. Eine nach mehreren Wochen vorgenommene Pyeloskopie ließ auf Nekrose einer Papille in der oberen Kelchgruppe der rechten Niere bei mäßiger Erweiterung des ganzen Nierenbeckens schließen. Seit 1954 wiederholte akute PN-Schübe mit und ohne Anfallshochdruck, die immer wieder auf Tetracycline ansprachen, jedoch keine neue Papillennekrose mehr.

Leberschädigung (etwa durch tagelanges Hungern oder kleinere Tetrachlorkohlenstoff- oder Barbitursäuregaben), so konnte das T. auch schon in kleinerer Dosis gegeben, in die Rattenleber eindringen und eine hepatotoxisch ausgelöste und schnell tödlich endende Enterokolitis bewirken.

Mittlerweile sind ähnliche Beobachtungen auch beim Menschen mitgeteilt worden (1, 2, 22). Hohe Dosen post operationem i.v. gegeben oder auch mittlere i.v. Dosen bei Kranken mit diffusem Leberschaden bewirkten gleich dem von uns studierten Bild am Tier ein schweres hepatotoxisches Krankheitsbild mit Serumbilirubinanstieg, Leberkoma, profusen Durchfällen mit Urämie.

Aus diesen Tierversuchen und klinischen Beobachtungen ergab sich uns die Erkenntnis, daß man die i.v. Dosierung beim Menschen sehr viel niedriger ansetzen muß, als das damals angegeben wurde. Einmalige i.v. Gaben von 1,0 g haben wir niemals angewandt, auch nicht bei langsamer i. v. Infusion. In den allermeisten Fällen genügte die einmalige Tagesdosis von 250 mg, die wir bei besonders schwerem Krankheitsverlauf zwei- bis höchstens (und dann nur für einen bis drei Tage) dreimal auf den Tag verteilt anwandten. Die Fälle, bei denen wir unter 2000 Kranken mehr als 2mal je 250 mg gaben, sind tatsächlich an beiden Händen aufzuzählen. Hervorgehoben sei, daß wir Kranke mit ausgeprägter diffuser Leberstörung von der Behandlung ausschlossen.

Während wir bei diesem Vorgehen ganz selten Therapieversager hatten und niemals toxische Störungen am Menschen beobachteten, ergaben sich zunächst erhebliche **technische Schwierigkeiten** verschiedener Art und je nach dem angewandten Präparat unterschiedlicher Schwere, die erst mit dem jetzt vorliegenden Präparat der Hoechster Farbwerke so gut wie restlos beseitigt sind.

Es handelte sich dabei vor allem um örtliche Schäden an der Injektionsstelle der Vene bzw. mehr oder weniger im Venenverlauf aufsteigende Schmerzen, die meist schnell verschwanden, selten länger anhielten und häufig von örtlichen Thrombophlebitiden mit folgender Venenverödung begleitet wurden. In einem Fall sahen wir im Gefolge davon eine Lungenembolie auftreten, die die Kranke unter sofortiger i.v. Hydrocortisongabe glücklich überwand. Anwendung von hirudinhaltiger Salbe im Verlauf der Vene milderte zwar die Schmerzen, konnte sie aber nicht restlos beseitigen oder durch Einreiben vor der Injektion nicht verhindern. Im ersten Jahre unserer i.v. Therapie der T. suchten wir mit der zeitraubenden und unbequemen i.v. Tropfinfusion diesen Nachteilen zu begegnen. Danach sind wir dazu übergegangen, die Tagesdosis (250 mg) stark zu verdünnen und mittels 3 bis 4 hintereinander entleerter 20 ccm Spritzen bei sehr langsamer Injektion (10 bis 20 Minuten Dauer) zu verabreichen, was allerdings für Schwestern und Arzt eine erhebliche Belastung darstellte.

Unsere eingehende Beschäftigung mit der **Ursache dieser störenden Nebenerscheinungen** ergab, daß nicht etwa die zu hohe Konzentration des T. die Gefäßschädigung bewirkte, sondern das pH des Ampulleninhaltes eine nicht unwesentliche Rolle spielte. Z. T. waren die angebotenen Präparate extrem sauer (pH von 1 bis 2), z. T. extrem alkalisch (pH zwischen 8,5 bis 9,5). Aus dem Schrifttum entnahmen wir, daß T. bei neutraler Lösung kaum wasserlöslich ist. Es kommt daher in den Handel entweder als starksaures Hydrochlorid (pH um 2,0) mit Ascorbinsäure als Puffersubstanz oder es ist (andere Firma) mit Natriumglycinat bei pH um 9 stabilisiert. Durch die Pufferungseigenschaft des Ampulleninhaltes war nun verständlich, daß Verdünnungen keine wesentliche Verschiebung des pH, damit keine deutliche Milderung der Störungen ergeben konnten. — Neben den erwähnten örtlichen Gefäßschädigungen wurden gar nicht selten, insbesondere bei vegetativ-labilen Kranken, typische tetanische Krampfzustände ausgelöst, wenn das im alkalischen Bereich stabilisierte Präparat angewandt wurde.

Trotz dieser mehrfachen Störungen bei der i.v. Behandlungsweise blieben wir bei dieser von uns weiter ausgearbeiteten Darreichungsart deshalb, weil wir toxische Leber- und Magen-Darm-Erscheinungen, wie sie im Schrifttum bei der oralen Therapie immer wieder beschrieben wurden, niemals gesehen haben, weil wir die voll ausreichende T.-Dosis sehr niedrig halten konnten.

Unsere Klagen und Beschwerden bei den verschiedenen Herstellerfirmen hatten vor zwei Jahren Erfolg. Die Farbwerke Hoechst, die schon seit einigen Jahren damit beschäftigt

waren, ein gut verträgliches intramuskulär applizierbares T. herzustellen, haben auf unsere Anregung hin ihre Bemühungen auch auf die Entwicklung einer intravenös injizierbaren Verbindung gerichtet. In langwierigen Untersuchungen wurde schließlich ein Präparat entwickelt, in dem das wirksame T. bei fast neutraler Reaktion der Injektionsflüssigkeit stabilisiert und ausgezeichnet löslich ist. Es handelt sich um das Pyrrolidinomethyl-tetracyclin (W. Z. **Reverin**), das wir inzwischen schon bei 500 Kranken kurweise anwenden konnten.

Die von uns mit den älteren und dem neuen Präparat **vergleichsweise gesammelten Erfahrungen** ergeben zusammengefaßt folgendes:

1. Die bisherigen Präparate wiesen ein pH von 1 bis 2 bzw. 8,5—10 auf und waren nur in sehr verdünnter Lösung und auch dann nicht schmerzfrei anwendbar. Bei der Applikation mittels Injektionsspritze war man daher gezwungen, eine einzige Injektion von 250 mg T. mit drei bis vier Rekordspritzen von je 20 ccm durchzuführen, die am Krankenbett vom Arzt bei liegender Kanüle ausgewechselt werden mußten. Bei Anwendung der im alkalischen Milieu stabilisierten Präparate sahen wir gelegentlich, besonders bei vegetativlabilen Personen, tetanische Krampfzustände. Das neue Präparat mit einem pH von 5,2 war hingegen so gut verträglich, daß 10 ccm Aqua dest. als Lösungsmittel stets ausreichten.

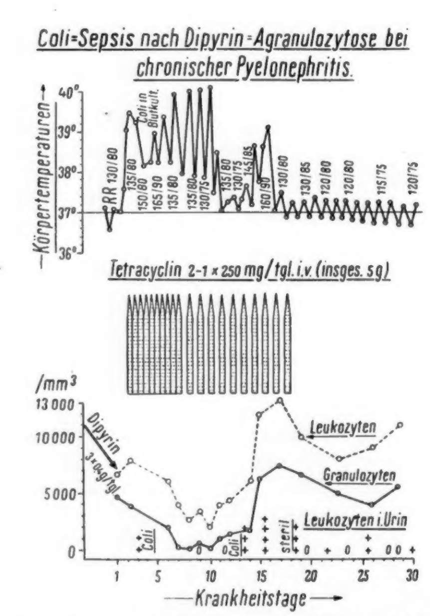


Abb. 3: 34j. Frau, die auswärts wegen einer unerkannten fieberhaften PN mit Dipyrin 3mal 0,4 g tägl. behandelt wurde. In der Klinik stellte sich ein septisches Bild mit Koliämie und mehreren Schüttelfrösten sowie schleichende Entwicklung einer Dipyrin-Agranulozytose ein. Als Erfolg der Reverinbehandlung mit 2mal 250 mg i.v. kam es am 9. Krankheitstage zu einer Normalisierung der Körpertemperaturen, obwohl zu dieser Zeit noch kein einziger Blutgranulozyt wieder im strömenden Blut erschienen war. Kontrollen ergaben Übergang in eine latente Form der PN, keine akuten PN-Nachschübe mehr.

2. Wegen der guten Verträglichkeit konnte jetzt die Injektionsdauer auf 30 Sekunden bis 90 Sekunden verkürzt werden, während die Injektion der älteren Präparate 10 bis 25 Minuten beansprucht hatte.

3. Die nach Anwendung der älteren Präparate bei etwa der Hälfte der Kranken aufgetretenen heftigen Schmerzen am Injektionsort und die bei mehrmaliger Injektion schnelle Entwicklung ausgedehnter und fortschreitender Thrombosen wurden nach Anwendung der neuen Verbindung nie mehr gesehen. Vielmehr wurden die Injektionen mit Reverin stets schmerzfrei vertragen. Thrombosen wurden auch dann nicht beobachtet, wenn 20 oder ausnahmsweise noch mehr Tage lang dieselbe Armvene zur täglichen Injektion verwandt wurde.

4. Die früher beobachteten Allgemeinerscheinungen, Kreislaufkollpas, Hitzegefühl und Tachykardie traten bei der neuen Verbindung nicht auf.

Mit einer Ausnahme: 25jähriger mit bakterieller Endokarditis, der viele Monate in der Klinik lag, bei dem sowohl nach i.v. Anwendung von Tetracyclinen verschiedenster Herkunft als auch nach Reverin Gesichtsröte, Kollaps, Tachykardie und Brechreiz auftrat. Auffallenderweise vertrug der Kranke dieselben Präparate bei oraler oder i.m. Anwendung beschwerdefrei. Die Ursache der kollapsartigen Erscheinungen blieb ungeklärt.

5. Eine Nebenerscheinung des Reverins der Hoechster Farbwerke besteht darin, daß $^2/_3$ der Kranken während der Injektionsdauer über Auftreten eines ätherartigen Geschmacks auf der Zunge klagen, der sich nach beendeter Injektion sofort verliert.

6. Der nicht völlig verbrauchte Ampulleninhalt konnte bei dem Reverin im Eisschrank oder bei Zimmertemperatur tagelang aufbewahrt werden, ohne daß die neuartige T.-Verbindung ausflockte oder an antibiotischer Wirksamkeit verlor.

7. Bei leichteren und mittelschweren Krankheitsfällen reichte eine einzige Tagesdosis von 250 mg völlig aus zur Erzielung eines vollen antibiotischen Erfolges, da der T.-Blutspiegel 24 Stunden lang ausreichend hoch bleibt (23). Wie früher gesagt, kann man die Dosis 1- bis 2mal wiederholt am Tage geben, wenn es sich um schwere septische Krankheitsfälle handelt.

Unsere **klinische Erfahrung** mit der i.v. T.-Verabreichung erstreckt sich auf die Beobachtung von über 2000 so behandelten Kranken im Laufe der letzten 6 Jahre. Da, wie bereits gesagt, unsere Klinik allein die fast ausschließliche i.v. Therapie durchgeführt hat, so ist zu verstehen, daß unsere Erfahrungen von denen der anderen Autoren bei der üblichen oralen Therapie in mancher Hinsicht abweichen. Davon soll nun die Rede sein.

Hinsichtlich der behandelten Krankheiten handelt es sich einmal um Koliinfektionen, z. B. akute und chronische Pyelonephritis, akute und chronische Cholangitis, Kolibronchiektasie, Koliabszesse und Kolisepsis, etwa nach Agranulozytoseschüben oder bei außerhalb der Klinik angewandten antibiotisch ungeschützten Cortisondarreichungen. Bei den Infektionen mit grampositiven oder -negativen Kokken handelt es sich z. B. um Meningokokkensepsis, Lentasepsis, dann um verschiedene Pneumoniearten. Besonderen Wert messen wir der T.-Prophylaxe bei langdauernder Cortison- oder ACTH-Behandlung aus verschiedenen Krankheitsgründen bei. Einige wenige besonders charakteristische klinische Beobachtungen haben wir anschließend bildlich dargestellt.

Am eindringlichsten war uns die Beobachtung bei den vielen eingewiesenen, fieberhaften, akuten **Pyelonephritiden** (= PN) bzw. akuten Nachschüben einer sonst latent chronisch verlaufenden PN. Daß letztere vielfach diagnostisch übersehen werden, ist an anderer Stelle mitgeteilt (*Berning, Bohn* [3]). Die Bedeutung der T.-Therapie bei diesen Leiden geht aus der Erkenntnis hervor, daß die PN nur in den akuten Verlaufsformen heilbar ist, was sie mit der akuten diffusen Glomerulonephritis gemeinsam hat. Eine restlose Ausheilung muß daher bei der akuten PN unbedingt angestrebt werden. Sie läßt sich am sichersten mit einer ausgiebigen i.v. T.-Kur erreichen. Auch wenn die klinischen Erscheinungen Fieber, Harnbefunde, Veränderungen des Bluteiweißbildes und der Leukozytenzusammensetzung schnell normalisiert sind, ist es dringend ratsam, eine ganze Kurdauer mit 2,5 bis 3 g durchzuhalten, und, wenn möglich, die letzten 8 Tage mit ausschleichenden Dosen. Wer sich mit dem Krankheitsbild der PN beschäftigt hat, weiß, wie heimtückisch der Verlauf sein kann. Man freut sich über die Normalisierung aller Krankheitsfaktoren und in Wirklichkeit bildet sich öfters unerkannt schleichend die latente chronische PN aus. Daß bei

der akuten, zunächst einseitig einsetzenden Verlaufsform das Niereninterstitium meist ein mehr oder weniger starkes Ödem (Nierenglaukom mit Nierenklopfschmerz) aufweist, und dadurch intrarenale Durchblutungsstörungen der Harnbereitung in dieser Niere herabsetzen, andererseits Antibiotika in dieser in ihrer Durchblutung gestörten Niere sich nicht oder nur ungenügend auswirken können, wurde anderenorts berichtet *(Bohn)*. Aus diesem Grunde ist eine protrahierte und ausreichende und fast nur i.v. wirklich zum Ziel führende T.-Therapie dringend notwendig. Die akuten Nachschübe der latenten chronischen PN, über deren Diagnostik früher mitgeteilt wurde *(Berning, Bohn)*, müssen ebenso nachhaltig wie die akute PN behandelt werden.

Man ist seit langem der Auffassung, daß die PN die häufigste Nierenerkrankung überhaupt darstellt und die PN-Schrumpfniere auch die häufigste Form der Schrumpfnierenbildung ist. Die Bedeutung der T. für die Behandlung der PN kann daher nicht hoch genug eingeschätzt werden, auch wenn man an die Folgeerscheinungen der nicht ausgeheilten PN denkt. Hierbei handelt es sich um akute Teilbilder der interstitiellen Nephritis gleichzeitig mit dem Ablauf der akuten PN oder mit den akuten Nachschüben der chronischen PN oder um die Folgeerscheinungen, die sich meistens erst nach Jahren einstellen, wie Blutdruckerhöhung durch Jahre hindurch von labilem Charakter, zeitweise auch mit dem Bilde des fixierten Hochdruckes bei extrem hohem diastolischen Druck, wobei zeitweise akute pseudourämische Krankheitsbilder typischen Verlaufs beobachtet werden können. Apoplektische Insulte, Retinopathia angiospastica, akutes Herzversagen, auch durch Herzinfarkt, können dann als wichtigste Folgeerscheinungen angesprochen werden. Bei D i a b e t e s m e l l i t u s trafen wir in weit über der Hälfte der Kranken eine chronisch latente PN an, die gutartig und oft unerkannt latent verlaufen kann, solange der KH-Stoffwechsel ausreguliert ist und keine zusätzlichen Krankheitsschäden — Azidose, Austrocknung, andere Stressituationen — auftreten. Bei jahrelangem Diabetesverlauf findet man immer beidseitige PN und immer wieder die Neigung zu akuten PN-Nachschüben, die gewöhnlich vom Hausarzt als grippeartige Erkrankungen ausgelegt werden.

Bei allen diesen Kranken mit chronischer PN kann als Folge einer besonderen Widerstandsschwäche, also im Verlauf einer anderen Infektionskrankheit, nach Operationen, Geburten, nach Unfall oder Herzinfarkt, beim Hinzutreten eines malignen Tumorleidens, ein dramatischer Ablauf des chronischen latenten Nierenleidens in Gestalt der a k u t e n P a p i l l e n n e k r o s e sich einstellen. Während die Mehrzahl dieser Kranken früher gestorben ist, gelang es uns bei einer Serie von 16 Kranken mit Papillennekrose 13 zu retten und nach wochenlanger intensiver T.-Behandlung wieder in den früheren Zustand der gutartigen chronisch-latenten Verlaufsart bei ausreguliertem KH-Haushalt zurückzuführen. Bei solchen sepsisartigen Verläufen (akute Papillennekrose) pflegen wir die Einzeldosis von 250 mg mehrfach am Tage (bis zu 3mal) i.v. (nur für einige Tage) zu geben bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr.

An Häufigkeit der Koliinfektion kommen nach der PN **Cholezystitiden** und **Cholangitiden** in Betracht. Auch hierbei haben wir überzeugende Therapieerfolge und restlose Ausheilung von akuten Verlaufsformen gesehen, während die chronische Cholangitis ähnlich der chronischen PN gewöhnlich nur in ein Latenzstadium, das einer Ausheilung zu gleichen scheint, übergeführt werden kann, das aber bei richtiger Überwachung stationär bleiben kann. Nach unserem voranstehenden Bericht über den an der Leber angreifenden toxischen Effekt der T. ist darauf zu achten, daß Kranke mit deutlichen und ausgebreiteten Leberparenchymschäden von dieser Behandlung ausgeschlossen werden. Er sei erwähnt, daß wir bei allen anderen einschlägigen Kranken, also auch solchen mit leichteren Leberveränderungen, keine schwerwiegenden toxisch bedingten Veränderungen gesehen haben. Bei der systematischen Messung des Prothrombinspiegels während der Behandlung konnten wir toxische Allgemeinstörungen rechtzeitig erkennen. Bei einem kleinen Teil dieser Krankheitsfälle sahen wir einen Abfall des Prothrombinspiegels, aber niemals ein bedrohliches Ausmaß dieses Wertes.

Ein besonderes Anwendungsgebiet des T. stellen verschiedenartige **Blutkrankheiten** mit Mangel an reifen Granulozyten dar, wie A g r a n u l o z y t o s e, P a n m y e l o p a t h i e, und die verschiedenen Formen der L e u k o s e. Dabei stellt die Agranulozytose nach Injektion eines Dipyrin-Phenylbutazon-Präparates ein besonders gefährliches, nicht selten beobachtetes Leiden dar, weil die Verbindungen besonders lange an Bluteiweiß gebunden in der Blutbahn kreisen und wochenlang die Schädigung der Blut- und Knochenmarksgranulozyten unterhalten. Unter unseren insgesamt 7 Beobachtungen von Dipyrin-Phenylbutazon-Agranulozytose konnten wir 5 mit i.v. T. retten und ü b e r e i n e n Z e i t r a u m v o n j e 12, 14, 15 b z w. 16 T a g e n t r o t z w o c h e n l a n g e n F e h l e n s v o n B l u t- u n d K n o c h e n m a r k s g r a n u l o z y t e n a m L e b e n e r h a l t e n. Bei 2 Fällen klangen unter der T.-Einwirkung die vorher septischen Temperaturen bereits am 6. bzw. 8. Krankheitstage ab, obwohl zu dieser Zeit noch keinerlei Granulozyten im Mark oder Blut nachweisbar waren. Auch bei durch andere Medikamente verursachten Agranulozytosen und Panmyelopathien haben wir uns von der lebensrettenden Wirkung der i.v. T.-Wirkung überzeugt.

Bei der Panmyelopathie hätten wir die notwendige hochdosierte Cortisontherapie ohne den a n t i b i o t i s c h e n S c h u t z mit dem auf so zahlreiche Erregerarten wirkenden T. nicht wagen können. Auch wegen der fehlenden toxischen oder allergischen Störungen, die dem Penicillin (Allergie), dem Streptomycin (Allergie), dem Chloramphenicol oder den Sulfonamiden (hämatotoxisch) und dem Erythromycin bzw. dem oral angewandten T. (toxische Wirkung auf die Darmschleimhaut) zu eigen sind, ist das i.v. T. oft das Mittel der Wahl.

Als **prophylaktischen antibiotischen Schutz** haben wir mit großem Vorteil bei Zahnextraktionen, Tonsillektomien, während einer aus anderen Gründen indizierten Cortisonbehandlung, bei Zystoskopien und Pyeloskopien, auch bei marantischen Kranken, bei Herzkranken mit darniederliegendem Kreislauf (Herzinfarkt) zur Verhütung von Staungspneumonien T. i.v. angewandt.

S c h r i f t t u m : 1. Bateman, J. C., Barberio, J. R., Grive, P., Klopp, C. T., Pierpont, H.: Arch. intern. Med., 90 (1952), S. 762. — 2. Bernhardt, G.: Schweiz. med. Wschr., 82 (1952), 52, S. 1335. — 3. Bohn, H.: Med. Klin. (1955), 15, S. 624. — 4. Bohn, H. u. Koch, E.: Münch. med. Wschr. (1956), 47, S. 1589. — 5. Ducci, H. u Katz, R.: Gastroenterol. (1952), 21, S. 357. — 6. Haizmann, R.: Z. ges. exp. Med., 127 (1956), S. 369, 382, 396. — 7. Jackson, G. G., Haigh, T. H., Kass, E. H., Womack, C. R., Gocke, T. M., Finland, M.: Amer. Int. Med., 35 (1952), 6, S. 1175. — 8. Janbon, M., Bertrand, L., Roux, J., Salvaing, J.: Montpellier Med. Extr. (1952), 3, S. 312. — 9. Janbon, M., Bertrand, L., Salvaing, J., Labauge, R.: Montpellier Med. Extr. (1952), 3, S. 300. — 10. Klees, E. Med. Wschr., 12 (1956), S. 782. — 11. Knothe, H.: Dtsch. med. Wschr. (1957), 39, S. 1685. — 12. Koch, E.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 19 (1953), S. 304. — 13. Ders.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 60. Kongr. (1954), S. 726. — 14. Koch, E., Bohn, H., Heiss, F., Schneider, R.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 220 (1953), S. 157. — 15. Koch, E., Heiss, F.: Vortrag Med. Ges. Gießen (1953), ref. Münch. med. Wschr., 96 (1954), S. 272. — 16. Koch, E., Heiss, F., Schneider, R.: Medizinische (1952), 38, S. 1184. — 17. Koch, E., Heiss, F., Wachtel, H. J., Schompert, K.: Medizinische (1954), 21, S. 742. — 18. Lepper, M. H., Wolfe, C. K., Zimmermann, H. J., Caldwell, E. R., Spies, H. W., Dowling, H. L.: Arch. intern. Med., 88 (1951), S. 271. — 19. Meier, F.: Schweiz. med. Wschr., 82 (1952), 52, S. 1337. — 20. Rickert, P.: Dtsch. med. Wschr. (1955), 22, S. 855. — 21. Rissel, E., Schnack, H., Wewalka, F.: Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 837. — 22. Senn, A.: Praxis, 42 (1953), 20, S. 407. — 24. Strauch, D., Koch, E.: Münch. med. Wschr. (1958). — 24. Tonutti, E.: Acta neuroveg. (Wien), 6 (1953), 3—4, S. 220. — 25. Tonutti, E., Matzner, K. H.: Klin. Wschr. (1950), S. 516.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. Dr. med. H. B o h n u. Doz. Dr. med. E. K o c h, Med. Univ.-Klinik, Gießen, Klinikstr. 32.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *Curt Sonnenschein*) und der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *W. Wachsmuth*)

Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin (Reverin®)

von Th. DIMMLING, H. HÜNER, W. LUTZEYER und G. SIMON

Zusammenfassung: Es wird über eine intravenös anzuwendende Form eines neuen Tetracyclin-Derivates (Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin Hoechst = Reverin) berichtet, das auf Grund günstigerer physikalisch-chemischer Eigenschaften erlaubt, 250 mg Wirkstoff in 10 ccm aqua bidest. gelöst, in der Mindestzeit von einer Minute zu injizieren. Durch bessere Löslichkeit und Stabilität bei neutralem bis schwach alkalischem End-pH-Wert ergibt sich eine wesentlich bessere Verträglichkeit gegenüber allen bisherigen Präparaten.

Vergleichende in-vitro-Untersuchungen an 169 aus Krankheitsmaterial isolierten Stämmen von Streptokokken, Staphylokokken, Bact. coli und Bact. proteus im Röhrchentest gegenüber Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin und dem herkömmlichen Hydrochlorid-Derivat, ließen signifikante Wirkungsunterschiede nicht erkennen. Bei einem Teil der Stämme beobachteten wir zwar etwas niedrigere Hemmwerte des Hydrochlorids, doch handelte es sich dabei durchweg um die nächst kleinere Konzentrationsstufe des Verdünnungstestes, so daß man diese Differenz noch als im Bereich der Fehlergrenze liegend betrachten kann.

An 58 Kranken verschiedenen Alters bestimmten wir die bis zu 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Gabe von 250 mg Reverin im Serum entstehenden antibiotischen Konzentrationen (1-, 3-, 6-, 12- und 24-Stunden-Wert). Als Methode zur antibiotischen Gehaltsbestimmung im Serum und Urin wählten wir einen Zylindertest auf Zwei-Schichten-Platte, mit Bac. cereus, varietas mycoides beimpft.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß ausnahmslos ein brauchbarer 24-Stunden-Spiegel erhalten wurde, der im Mittel so hoch lag (0,56 γ/ml), daß empfindlichere grampositive Kokken beeinflußt werden können.

Die 12 Stunden nach einmaliger Injektion beobachtete mittlere Serumkonzentration (= 1,31 γ/ml) reicht aus, um alle untersuchten Streptokokkenstämme sowie mindestens 65% der geprüften Staphylokokken und Enterokokken zu erfassen.

Eine kumulative Steigerung der Serumwerte wurde bei erneuter Messung der 12 sowie 24 Stunden nach der zweiten und dritten intravenösen Injektion beim gleichen Kranken sich ergebenden Konzentrationen gesehen. Sie kommt am ausgeprägtesten bei den urologisch Kranken zur Geltung. Hierdurch wird die Bekämpfung auch weniger empfindlicher Erreger im Laufe der Injektionsbehandlung in allen Krankengruppen ermöglicht.

Die Reverin-Ausscheidung über die Niere konnte an 54 Kranken bis zu 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Gabe von 250 mg ermittelt werden. Da die Gewinnung der Sammelurine nicht einheitlich möglich war, sondern zum Teil in vier Portionen über je sechs Stunden erfolgte, während in den übrigen Fällen die beiden letzten Chargen zusammengelegt werden mußten, war ein Vergleich der Urinkonzentrationen bei allen Personen nur bedingt möglich. Übereinstimmend zeigte sich ein Abklingen der Ausscheidungswerte in den letzten Portionen, das bei urologisch Kranken besonders deutlich war. Der in 24 Stunden über die Niere eliminierte Reverinanteil der parenteral gegebenen Dosis betrug im Mittel bei allen Patienten 48%. Bei den urologisch Kranken sahen wir den durchschnittlichen Tiefstwert aller drei Patientengruppen mit 38%. Besonders zu beachten ist die Tatsache, daß trotz vereinzelt beobachteter Ausscheidungsspitzen von über 77% des aufgenommenen Antibiotikums in 24 Stunden am Ende dieser Zeitspanne noch ein ausreichender Spiegel im Serum vorhanden war.

Eine Beurteilung des Behandlungserfolges sowie der Verträglichkeit von Reverin wurde an den gleichen 58 Kranken der drei

Summary: Report is given on a new tetracyclin derivate (pyrrolidino-methyl-tetracyclin Hoechst = reverin) which can be administered intravenously. Due to favourable physico-chemical properties it is possible to inject 250 mg of the substance dissolved in 10 ml. of distilled water, within the minimum time of one minute. Its considerably better compatibility compared with all other hitherto employed preparations is due to its better solubility.

Comperative in-vitro test in 169 strains of streptococci, straphylococci, B. coli, and B. proteus obtained from sick patients, using pyrrolidino-methyl-tetracyclin and customary hydrochloride derivates in the tube-test, indicated no significant differences regarding its action. Several strains showed slightly lower inhibition values of the hydrochloride, but it concerned only the one degree lower concentration level of the dilution test. Therefore this difference is considered as being within the normal limits of dispersion.

In 58 patients of different ages, the authors determined the antibiotic concentration developing in serum (1-, 3-, 6-, 12- and 24 hours value) up to 24 hours after one intravenous administration of 250 mg reverin. For the assessment of antibiotic content in serum and urine the authors sued a cylinder-test on double-layer discs, charged with B. cereus, varietas mycoides.

The fact must be emphasized that without exception a useful 24 hours level was obtained which was, on the average, so high (0,56 j/ml.) that sensitive gram-positive cocci can be affected.

The average concentration of serum developing at 12 hours after one solitary injection (= 1,31 j/ml.) is sufficient to affect all strains of streptococci examined as well as at least 65% of the staphylococci and enterococci examined.

A cumulative increase of serum values was noted when the concentrations were measured again after the second and third intravenous injection in the same patient. It was most clearly noticed in urological cases. The combat against less sensitive germs is hereby made possible during the course of injections in all groups of diseases.

The excretion of reverin by way of the kidneys could be assessed in 54 patients up to 24 hours after unique intravenous administration of 250 mg. As collected urine could not always be obtained, but was available in the form of four portions at an interval of six hours, whereas in the other cases the last two charges had to be mixed, a comparison of urine concentrations was not quite possible in all patients. However, it was apparent that the excretion levels a showed decrease in the last portions. This was particularly marked in urological patients. The portion of reverin administered parenterally and eliminated by the kidneys within 24 hours showed an average value of 48% in all patients. In urological patients the authors observed that the average lowest value in all three groups of patients was 38%. The following fact deserves especial attention that, in spite of sporadically noted highest excretion values of 77% of the antibiotic taken up within 24 hours, a sufficient level was still present at the end of this period.

An evaluation of the therapeutic results and of the compatibility of reverin was made in the same 58 patients of the three groups after administration over an average of 3 to 5 days, when necessary also longer. In 88% of the patients it was possible to control the infection, and the administration of reverin was successful. (Prevention of infectious dissemination by operation of chronic focuses,

Gruppen nach durchschnittlich drei- bis fünftägiger, falls notwendig auch längerer Gabe vorgenommen. Bei 88% der Patienten gelang es den vorliegenden Infekt zu beherrschen bzw. erfüllte die Reverin-Medikation den beabsichtigten Zweck. (Verhinderung der infektiösen Streuung bei operativem Angehen chronischer Herde, Verhütung mit Sicherheit zu erwartender Infektionen usf.). Nur in sieben Fällen zeigte Reverin keine Wirkung.

Die Verträglichkeit der intravenösen Gaben war im allgemeinen gut. Bei den allgemeinchirurgisch Kranken während der Injektionsdauer häufig registrierte subjektive Geschmacksempfindungen an der Zunge oder im Mundbereich können als belanglos angesehen werden. Bei zwei Kranken traten bald nach Beginn der Injektionsserie schwere profuse Durchfälle auf, die nach vorstehendem Bericht nicht als gesicherte Unverträglichkeitserscheinung durch Reverin aufgefaßt werden können.

Lokale Schädigungen der Venenwand wurden nach insgesamt ca. 300 verabreichten Injektionen niemals beobachtet.

prevention of an infection which was clearly expected, etc.). Only in 7 cases the application of reverin was without effect.

In general, the compatibility of intravenous administration was favourable. Often observed sensations of taste on the tongue or in the mouth of surgical patients can be considered as unimportant. Severe profuse diarrheas occurred in two patients soon after the beginning of the course of injections.

According to present reports, however, these cannot be considered as ensured manifestations of incompatibility to reverin.

Local impairments of the venous wall was never observed after a total number of about three hundred injections.

Jede **parenterale Tetracyclin-Therapie** war bisher durch die ungenügende Verträglichkeit der Präparate belastet. Infolge stark saurer pH-Werte der Handelszubereitungen konnten intravenöse Injektionen nur mit großen Mengen an Lösungsmittel (mindestens 25 ccm auf 250 mg Wirkstoff) bei sehr langsamer Injektion oder in Form von Infusionen verabreicht werden. Wir selbst sahen zwar bei Infusionen mit Tetracyclin-Hydrochlorid (Hostacyclin-intravenös 250 mg in 250 ccm, Einlaufdauer 45 Minuten, 500 mg in 500 ccm, Einlaufdauer 90 Minuten) niemals Venenreizungen, doch wurde von anderer Seite über Thrombosen am Injektionsort und allgemeine Unverträglichkeitserscheinungen, wie Schwindel- und Kollapszustände, mehrfach berichtet. Sie ereigneten sich besondern dann, wenn die Injektionen zu rasch erfolgten.

Intramuskuläre Injektionen, selbst in 100-mg-Dosen, führten in zahlreichen Fällen zu lokalen Schmerzen, gelegentlich sogar zu Infiltraten oder Nekrosen, so daß die Zufuhr der notwendigen Tagesdosis erschwert oder bisweilen sogar unmöglich gemacht wurde.

Diese Situation mag dort, wo die orale Tetracyclin-Therapie wegen Ausfall des Schluckaktes oder gestörter Resorptionsbedingungen bei Operierten bzw. bei Ileus-Zuständen unmöglich erschien oder eine zu starke Schädigung der Darmflora befürchtet wurde, den Arzt bewogen haben, zu anderen therapeutischen Stoffen Zuflucht zu nehmen, selbst wenn eine Beeinflußbarkeit des vorliegenden Erregers a priori oder nach Empfindlichkeitsbestimmung durch Tetracyclin anzunehmen war.

Die Nachricht über die Auffindung eines neuen Tetracyclin-Derivates, das auf Grund seiner chemisch-physikalischen Eigenschaften auch im Hinblick auf die parenterale Anwendung das bisher verwendete Hydrochlorid weit übertrifft, dürfte daher mit besonderem Interesse aufgenommen werden.

Es handelt sich um Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin, das von den Farbwerken Hoechst A.G. unter der Bezeichnung „Reverin" in den Handel gebracht wird. An Besonderheit ist seine ausgezeichnete Löslichkeit bei neutralen und schwach sauren pH-Werten hervorzuheben. Damit wird eine wesentlich bessere Verträglichkeit der parenteralen Verabreichungsform erzielt und die Möglichkeit geschaffen, größere Wirkstoffmengen in weniger Lösungsmittel schneller intravenös zu applizieren.

Eigene Untersuchungen:

Zunächst wurde ein Vergleich der Wirksamkeit von Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin (Reverin) mit dem bisherigen Tetracyclin-Hydrochlorid an 169 Stämmen wichtiger Infektionserreger in vitro durchgeführt. Weiterhin machten wir es uns zur Aufgabe, die Resorptionsverhältnisse von Reverin und seine Ausscheidung durch die Niere an einem möglichst umfangreichen, verschiedenartigen Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg zu überprüfen, um zuverlässige Mittelwerte der antibiotischen Konzentrationen in Serum und Urin und der 24-Stunden-Eliminationsrate zu erhalten. Gleichzeitig durchgeführte Untersuchungen über die Liquorgängigkeit werden in einer gesonderten Arbeit dargestellt. Die Dosierung (250 mg/iv.*) die) wählten wir so, wie sie bei Verwendung von Reverin in der Praxis zweckmäßig erscheint. Außer der Bestimmung von Serum- und Harnspiegeln am ersten Therapietage wurden korrespondierende Serumvergleichswerte auch nach den beiden folgenden Injektionen gewonnen, um das Ausmaß der Kumulation des Antibiotikums zu erfassen.

An 58 Kranken, die, falls erforderlich, auch über längere Zeit täglich eine intravenöse Injektion von 250 mg Reverin erhielten, wurde der Erfolg der antibiotischen Therapie beurteilt. Daneben registrierten wir die allgemeine Verträglichkeit, insbesondere die Venenreaktion auf die Injektionen sowie das Auftreten von Nebenwirkungen.

*) Die Dosisangabe wurde zwecks Vereinfachung in der gesamten Arbeit auf den biologischen Wirkungswert bezogen, das heißt, es wurde wegen des etwas höheren Molekulargewichtes von Reverin eine Menge injiziert, die im biologischen Test 250 mg Tetracyclin Hydrochlorid entspricht. Der Kürze halber wird im folgenden ebenfalls nur von 250 mg Reverin gesprochen werden.

I. Die Empfindlichkeit verschiedener Krankheitserreger gegen Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin (Reverin) im Vergleich zu Tetracyclin-Hydrochlorid

Die Empfindlichkeitsbestimmung der frisch aus Krankheitsmaterial isolierten Bakterienstämme erfolgte im Reihenverdünnungstest (Twofold dilution test) mit den Konzentrationsstufen 0,078 bis 20 γ/ml Bouillon. Als Medium diente Difco-Bouillon mit 1% Dextrose, die auf pH 7,5 eingestellt war. Die Bebrütungszeit betrug 18 Stunden bei 37°C. Bewertet wurde die minimale hemmende Konzentration (MIC) durch Ablesung des letzten ungetrübten Röhrchens mit dem Auge, sowie die Subkultur der Röhrchenreihe auf Blutagarplatte (Bebrütungszeit 24 Stunden). Die Beimpfung der Röhrchen erfolgte mit je 0,5 ccm einer

Tabelle 1

77 Stämme von Staphylococcus pyogenes aureus (Koagulase +)

Stammzahl	MIC Auge Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	MIC Auge Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml	Stammzahl	Subkultur Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	Subkultur Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml
1	0,078	0,078			
5	0,31	0,31	2	0,31	0,31
15	0,625	0,625	13	0,625	0,625
25	1,25	1,25	22	1,25	1,25
9	2,50	2,50	15	2,50	2,50
1	5,00	5,00	1	5,00	5,00
2	10,00	10,00	3	10,00	10,00
58	gleiche Empfindlichkeit = 75%		56	gleiche Empfindlichkeit = 72%	
2	0,156	0,31	1	0,31	0,625
2	0,31	0,625	2	0,625	1,25
1	0,625	1,25	1	0,625	2,50
2	0,625	2,50	8	1,25	2,50
8	1,25	2,50	3	2,50	5,00
2	2,50	5,00			
17	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 22%		15	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 19%	
1	0,156	0,078	1	0,625	0,31
1	2,50	1,25	1	1,25	0,625
			2	2,50	1,25
			1	5,00	2,50
			1	5,00	1,25
2	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empfindlicher		6	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empfindlicher	

1:500 mit Bouillon verdünnten 24stündigen Kultur im gleichen Medium.

Es wurden geprüft:

77 Stämme von Staph. pyog. aureus (Koagulase +, Gelatinelösung +, Mannit +, Hämolyse +),
27 Stämme vergrünender Streptokokken,
5 Stämme β-hämolysierender Streptokokken,
20 Stämme von Enterokokken (Äskulinspaltung +),
30 Stämme von B. coli commune (Indol +, Dextrose +, Laktose +) sowie
10 Stämme von B. proteus vulgaris.

Die folgenden Tabellen enthalten mit Ausnahme von Bact. proteus vulgaris nur solche Stämme, bei denen mindestens das erste Röhrchen der Reihe (20 γ/ml) bei Augenablesung und in der Subkultur wachstumsfrei blieb.

Wir hatten folgende Ergebnisse:

1. Koagulase — positive Stämme von Staph. pyogenes aureus:

Nach Tabelle 1 zeigten über 70% der untersuchten Staphylokokkenstämme sowohl bei Bewertung der minimalen hemmenden Konzentration in der Röhrchenreihe mit dem Auge (= 75%), als bei Zugrundelegung der Subkultur (= 72%) völlig gleiche Empfindlichkeit gegenüber beiden Tetracyclin-Derivaten. Die übrigen Stämme ließen bei Ablesung der MIC mit dem Auge eine etwas geringere Empfindlichkeit gegenüber Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin erkennen. Die Differenz der hemmenden Konzentration betrug meist nur eine Stufe der Röhrchenreihe. Zwei Stämme zeigten umgekehrtes Verhalten. Legt man hingegen die Subkultur als Maßstab zugrunde, so erwiesen sich zwei Drittel der verbleibenden Stämme empfindlicher gegen das Hydrochlorid, ein Drittel gegen das Pyrrolidino-methyl-Derivat.

Hieraus erhellt, daß ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit beider Präparate nicht besteht.

2. Streptokokken:

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse an 27 Stämmen vergrünender Streptokokken wieder. Völlige Übereinstimmung der Empfindlichkeit gegenüber beiden Derivaten zeigten bei makroskopischer Röhrchenablesung 48%, bei Wertung der Subkultur 63% der Stämme; 33 bzw. 26% erwiesen sich empfindlicher gegenüber Tetracyclin-Hydrochlorid und 18 bzw. 11% verhielten sich umgekehrt. Die Empfindlichkeitsdifferenz betrug (bei zwei Stämmen zugunsten des Hydrochlorids, bei einem Stamm zum Pyrrolidino-methyl-Derivat) maximal zwei Konzentrationssprünge der Röhrchenreihe.

Tabelle 2

Stammzahl	MIC Auge Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	MIC Auge Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml	Stammzahl	Subkultur Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	Subkultur Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml
27 Stämme vergrünender Streptokokken					
3	0,078	0,078	2	0,078	0,078
3	0,156	0,156	1	0,156	0,156
2	0,31	0,31	2	0,31	0,31
5	0,625	0,625	9	0,625	0,625
			3	1,25	1,25
13	gleiche Empfindlichkeit = 48%		17	gleiche Empfindlichkeit = 63%	
1	0,078	0,156	1	0,078	0,31
1	0,078	0,31	1	0,156	0,31
3	0,156	0,31	1	0,156	0,625
1	0,156	0,625	1	0,31	0,625
2	0,31	0,625	3	0,625	1,25
1	0,625	1,25			
9	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 33%		7	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 26%	
1	0,156	0,078	1	0,625	0,31
3	0,625	0,31	1	1,25	0,625
1	1,25	0,625	1	1,25	0,31
5	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empf. = 18%		3	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empf. = 11%	
5 Stämme β-hämolysierender Streptokokken.					
3	0,31	0,31	4	0,625	0,625
2	0,625	0,625			
5	gleiche Empfindlichkeit		4	gleiche Empfindlichkeit	
			1	0,625	0,31
			1	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empf.	

Fünf untersuchte Stämme β-hämolysierender Streptokokken ließen bei MIC-Auswertung gleiche Empfindlichkeit erkennen; in der Subkultur hatten wir nur bei vier Stämmen Übereinstimmung; ein Stamm wurde durch Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin in geringerer Konzentration gehemmt.

3. Enterokokken:

Unter 20 Enterokokkenstämmen mit positiver Äskulinspaltung zeigten 80% bei MIC-Ablesung mit dem Auge gleichsinniges Verhalten gegen beide Tetracyclin-Derivate; die restlichen 20% waren um eine Konzentrationsstufe empfindlicher gegen das Hydrochlorid. In der Subkultur lag gleiche Empfindlichkeit in 85% der Stämme vor; zwei Stämme wurden durch geringere Konzentrationen des Pyrrolidino-methyl-Derivates, ein Stamm des Hydrochlorids gehemmt.

Tabelle 3

Stammzahl	MIC Auge Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	MIC Auge Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml	Stammzahl	Subkultur Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	Subkultur Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml
20 Stämme von Enterokokken. Äskulinspaltung +					
6	0,625	0,625	6	0,625	0,625
7	1,25	1,25	7	1,25	1,25
3	2,50	2,50	3	2,50	2,50
			1	10,00	10,00
16	gleiche Empfindlichkeit = 80%		17	gleiche Empfindlichkeit = 85%	
4	1,25	2,50	1	1,25	2,50
4	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 20%		1	gegen Hydrochlorid empfindlicher	
			1	1,25	0,625
			1	5,00	1,25
			2	geg. Pyrrolidino-methyl-T. empfindlicher = 10%	

4. Bact. coli commune:

30 frisch isolierte Stämme von Bact. coli commune zeigten bei makroskopischer Ablesung der Röhrchenreihe bzw. Beurteilung der Subkultur in 76 bzw. 73% gleiche Empfindlichkeit gegen beide Tetracycline; die restlichen Stämme wurden von Hydrochlorid durch die nächst niedrigere Konzentrationsstufe gehemmt. Nur ein Stamm war empfindlicher gegen Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin. (Tabelle 4)

Tabelle 4

Stammzahl	MIC Auge Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	MIC Auge Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml	Stammzahl	Subkultur Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	Subkultur Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml
30 Stämme von Bacterium coli commune					
4	1,25	1,25	3	1,25	1,25
3	2,50	2,50	7	2,50	2,50
10	5,00	5,00	9	5,00	5,00
6	10,00	10,00	1	10,00	10,00
			2	20,00	20,00
23	gleiche Empfindlichkeit = 76%		22	gleiche Empfindlichkeit = 73%	
1	1,25	2,50	1	1,25	2,50
3	2,50	5,00	3	2,50	5,00
1	5,00	10,00	4	5,00	10,00
1	10,00	20,00			
6	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 20%		8	gegen Hydrochlorid empfindlicher = 27%	
1	2,50	1,25			
1	gegen Pyrrolidino-methyl-T. empfindlicher				

5. Bact. proteus vulgaris:

Der Empfindlichkeitsvergleich hat hier insofern nur theoretisches Interesse, als die Mehrzahl der isolierten Stämme erst oberhalb von 20 γ/ml durch beide Derivate beeinflußt werden konnte. Eine Erfassung durch Serumkonzentrationen ist hiermit nahezu ausgeschlossen; ausreichende antibiotische Werte werden nur im Harn erreicht.

T a b e l l e 5 bringt zehn Stämme, die aus einer größeren Zahl von Bestimmungen als empfindlichste ausgesucht wurden. In 8 Fällen ermittelten wir übereinstimmende Empfindlichkeit (Röhrchenablesung und Subkultur); nur zwei Stämme zeigten sich gegenüber Hydrochlorid um eine Konzentrationsstufe empfindlicher.

Tabelle 5

10 Stämme von Bacterium proteus vulgaris

Stammzahl	MIC Auge Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	MIC Auge Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml	Stammzahl	Subkultur Tetracyclin Hydrochlorid γ/ml	Subkultur Tetracyclin Pyrrolidino-methyl γ/ml
6	10,00	10,00	4	10,00	10,00
2	20,00	20,00	4	20,00	20,00
8	gleiche Empfindlichkeit		8	gleiche Empfindlichkeit	
2	10,00	20,00	2	20,00	20,00
2	gegen Hydrochlorid empfindlicher		2	gegen Hydrochlorid empfindlicher	

Zusammenfassend ergibt sich, daß bei einem Teil der untersuchten gramnegativen und grampositiven Erreger bei Ablesung des letzten trübungsfreien Röhrchens mit dem Auge oder Wertung der Subkultur auf Blutagarplatte in 15—25% der Stämme eine Hemmung durch Tetracyclin-Hydrochlorid bei niedrigerer Konzentration im Vergleich zum Pyrrolidinomethyl-Derivat möglich war. Der Unterschied der wirksamen Dosis betrug aber nur eine Stufe der Röhrchenreihe (in Einzelfällen maximal zwei Verdünnungssprünge), so daß er noch als an der Fehlergrenze der Methode liegend angenommen werden kann. Eine signifikant höhere Empfindlichkeit dieser Stämme gegenüber Tetracyclin-Hydrochlorid ist hieraus sicher nicht abzuleiten.

II. Die Resorption von Reverin nach intravenöser Injektion

58 Kranke der Chirurgischen Universitätsklinik erhielten einmal täglich 250 mg Reverin über mindestens drei Tage verabreicht. Bestimmungen des antibiotischen Gehaltes im Serum erfolgten 1, 3, 6, 12 und 24 Stunden nach der ersten Injektion sowie jeweils 12 und 24 Stunden nach den Gaben des zweiten und dritten Therapietages, um eine kumulative Steigerung der antibiotischen Konzentration bei mehrfacher Gabe beurteilen zu können. Es wurden nur solche Kranke für die Bestimmungen herangezogen, die mehrere Tage zuvor kein Antibiotikum oder Chemotherapeutikum erhalten hatten und bei denen eine echte Indikation für ein Breitspektrum-Antibiotikum bestand.

Als Bestimmungstechnik der antibiotischen Konzentrationen wurde ein Zylindertest auf Zwei-Schichten-Platte mit Bac. cereus, varietas mycoides als Teststamm in den Laboratorien des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg verwandt *(Dimmling)*.

Das Krankengut umfaßte 22 allgemeinchirurgische, 18 urologische sowie 18 neurochirurgische Patienten dieser Klinik. Diese Gruppen werden auch im folgenden stets getrennt abgehandelt. Die intravenöse Verabreichung der Einzeldosis von 250 mg Reverin erfolgte nach Lösung in 10 ccm Aqua bidest. innerhalb von 1—3 Minuten.

Die Mittelwerte jeder der drei Patientengruppen und insgesamt aller Kranken nach einmaliger intravenöser Gabe (250 mg Reverin) am ersten Therapietage sowie die mittleren Konzentrationen 12 und 24 Stunden nach Injektion 2 und 3 (zweiter und dritter Behandlungstag) zeigt T a b e l l e 6.

Gleichzeitig wurden die Extrem-Einzelwerte beigefügt, um die Streuung von Patient zu Patient in etwa beurteilen zu können. Die Kurvenverläufe sind in den A b b i l d u n g e n 1 b i s 4 dargestellt.

Die Ergebnisse lassen deutlich erkennen, daß eine einzige intravenöse Injektion von 250 mg Reverin völlig ausreichend ist, um einen therapeutisch wirksamen Serumspiegel über 24 Stunden aufrechtzuerhalten. Bei unseren 58 Kranken fand sich 24 Stunden nach der ersten intravenösen Gabe ohne Ausnahme eine nachweisbare, therapeutisch brauchbare antibiotische Konzentration im Serum (siehe Minimal-Serumwerte).

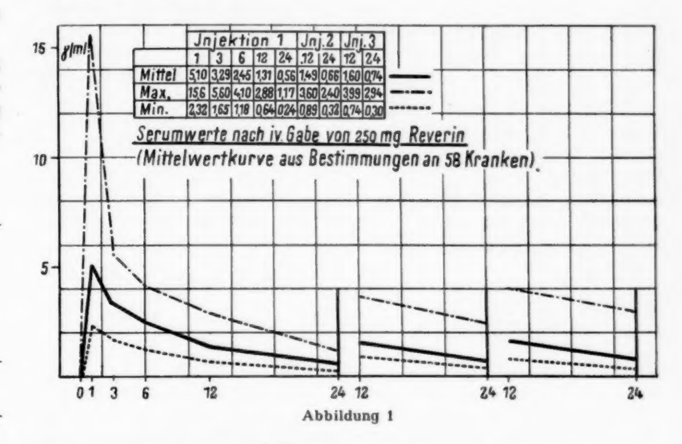


Abbildung 1

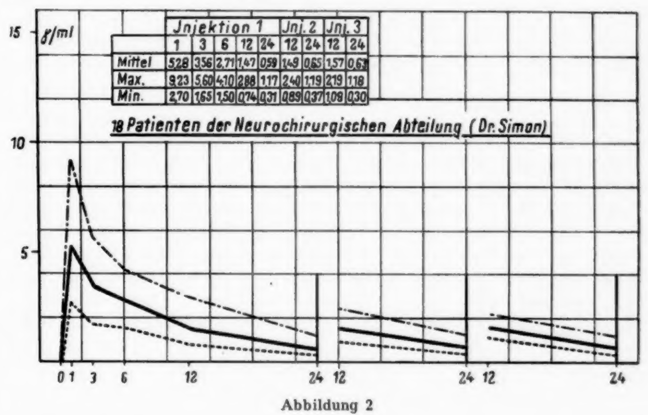


Abbildung 2

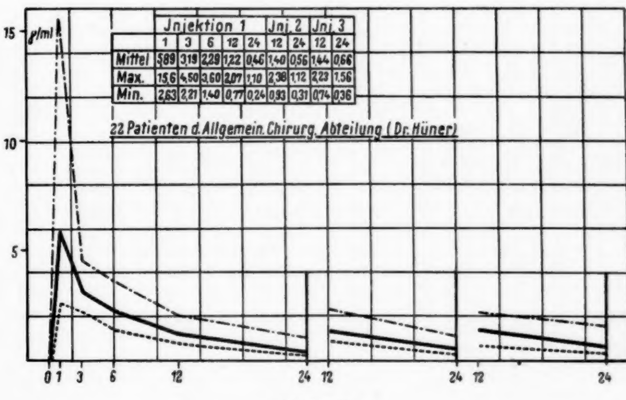


Abbildung 3

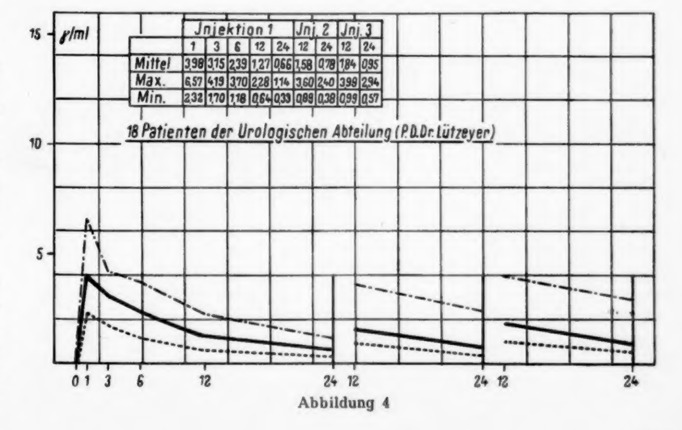


Abbildung 4

Die Schwankungsbreite der Serumspiegel (Tabelle 6) war im Ein-Stunden-Wert am ersten Behandlungstage am größten; hier lag der Maximalwert 6,7mal höher als die kleinste beobachtete Konzentration. (Dabei ist allerdings zu bedenken, daß Extremwerte in diesem Bereich nur ganz vereinzelt ermittelt werden konnten. Insgesamt wurden unter 58 Kranken eine Stunde nach Injektion nur vier Werte über 9 γ/ml beobachtet (15,6 10,95 9,23 und 9,1 γ/ml).

Bei den späteren Blutentnahmen betrug der ermittelte Höchstwert nur mehr das 3,3- bis 4,9fache der kleinsten beobachteten Konzentration. Die 12 und 24 Stunden nach der zweiten und dritten intravenösen Gabe gefundenen mittleren Blutspiegel ließen gegenüber dem Vortage jeweils eine kumulative Steigerung erkennen. Eine solche Kumulation konnten wir bei früheren Untersuchungen mit „Hostacyclin intravenös" (= Tetracyclin-Hydrochlorid) in gleicher Dosierung als Infusion verabreicht nicht im selben Umfange erheben.

Bei einem Vergleich der graphischen Darstellungen 1—3 fällt die starke Überhöhung der 12- und 24-Stunden-Werte an den folgenden zwei Therapietagen bei den Kranken der Urologischen Abteilung besonders auf. Eindrucksvoll ist hier vor allem das weite Abrücken der oberen Extremwerte (—.—.—) von der Kurve der mittleren Serumkonzentrationen, während dies am ersten Behandlungstage keineswegs der Fall ist. Diese Beobachtung rechtfertigt es, die an drei ganz verschiedenartigen Kategorien chirurgisch Kranker erhobenen Serumwerte getrennt darzustellen und zu bewerten. Wir werden auf die Ausscheidungsverhältnisse beim Kranken mit chronisch veränderter Nierenfunktion in einer besonderen Mitteilung hinweisen.

Mit dem intravenös applizierbaren Reverin wurde ein neues Derivat der Tetracyclingruppe gefunden, das sehr gute lokale Verträglichkeit bei zweckmäßiger Dosierung und äußerst günstige resorptive Eigenschaften verbindet. Hiermit wird dem praktischen und Facharzt erstmalig die Möglichkeit gegeben, ein Tetracyclin mit sicherer 24-Stunden-Wirkung bei schmerzfreier Applikationsart ohne lokale Unverträglichkeit und ohne auf die umständliche Infusionstechnik angewiesen zu sein, ambulant zu verabreichen. Wir halten diese Vorzüge insofern für besonders bemerkenswert, da hiermit den Anhängern der parenteralen Medikationsart ein einfach und angenehm zu handhabendes Präparat zur Verfügung steht, das die herkömmlichen intravenösen Zubereitungsformen von Tetracyclin weit übertrifft. Letztere waren bislang wegen der mehr oder weniger ausgeprägten Schmerzhaftigkeit wenig beliebt. Da die Umgehung des Verdauungstraktes a priori zu einer geringeren Ausscheidung über das Enteron führt, wird wohl auch bei längerer Gabe die unerwünschte Beeinflussung der Darmflora niedriger gehalten.

III. Die Urinausscheidung von Reverin nach intravenöser Gabe

Bei 54 unserer Kranken konnte die Gesamtausscheidung von Pyrrolidino-methyl-Tetracyclin im Harn während 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Injektion von 250 mg geprüft werden.

Der anfallende Gesamturin wurde in Sechs-Stunden-Intervallen gesammelt, Menge und spezifisches Gewicht bestimmt und die antibiotische Konzentration/ccm nach der eingangs erwähnten Methodik gemessen. Aus technischen Gründen war die Festlegung der Urinsammelportionen leider nicht einheitlich möglich; bei den urologisch und neurochirurgisch Kranken ließen sich nur drei Sammelurine gewinnen, zwei über je sechs Stunden, eine Portion über zwölf Stunden. Damit ist die Berechnung mittlerer Ausscheidungswerte/ccm Harn nur innerhalb der Patientengruppen, nicht aber bei allen Kranken möglich. Lediglich die 24-Stunden-Ausscheidung an Tetracyclin ist im Mittel aller 54 Patienten wiederzugeben. Die erhaltenen Werte zeigt Tabelle 7.

In den Sammelurinen wurden beträchtliche Tetracyclinkonzentrationen gemessen. Die Mittelwerte der Harnportionen lassen ein allmähliches Abklingen der Ausscheidung innerhalb von 24 Stunden erkennen, das für alle Patientengruppen, insbesondere für die urologisch Kranken gilt. Die mitunter sehr stark vom Mittelwert abweichenden Maximal- und Minimalkonzentrationen erklären sich teils durch unterschiedliche Harnproduktion der Kranken in den festgelegten Zeiträumen, oder sie sind (in der Gruppe der urologisch Kranken) unter Umständen durch eine Störung der Nierenfunktion bedingt. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die von *Th. Dimmling, W. Lutzeyer und H. Hüner* beobachtete Abhängigkeit der Ausscheidungsgröße von Oxy-Tetracyclin bei urologischen Kranken (4 u. 5). Die bei Tetracyclin beobachteten Ausscheidungsverhältnisse über die Niere werden in einer späteren Arbeit bekanntgegeben. Die Rubriken der in 24 Stunden ausgeschiedenen Reverinmengen und ihre prozentualen Anteile an der verabreichten Dosis (250 mg) veranschaulichen, daß beim „nicht urologisch" Kranken innerhalb von 24 Stunden über die Hälfte des parenteral zugeführten Antibiotikums

Tabelle 6

Mittlere, maximale und minimale Serumkonzentrationen von Tetracyclin nach einmaliger und mehrfacher Reverin-Gabe

		Allgemeinchirurgische Abteilung: 22 Kranke			Urologische Abteilung: 18 Kranke			Neurochirurgische Abteilung: 18 Kranke			58 Patienten insgesamt		
Therapietag	Std. nach Gabe	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.	Mittel	Max.	Min.
1. Therapietag	1	5,89	15,60	2,63	3,98	6,57	2,32	5,28	9,23	2,70	5,10	15,60	2,32
	3	3,19	4,50	2,21	3,15	4,19	1,70	3,56	5,60	1,65	3,29	5,60	1,65
	6	2,29	3,60	1,40	2,39	3,70	1,18	2,71	4,10	1,50	2,45	4,10	1,18
	12	1,22	2,07	0,77	1,27	2,28	0,64	1,47	2,88	0,74	1,31	2,88	0,64
	24	0,46	1,10	0,24	0,66	1,14	0,33	0,59	1,17	0,31	0,56	1,17	0,24
2. Therapietag	12	1,40	2,38	0,93	1,58	3,60	0,89	1,49	2,40	0,89	1,49	3,60	0,89
	24	0,56	1,12	0,31	0,78	2,40	0,38	0,65	1,19	0,37	0,66	2,40	0,32
3. Therapietag	12	1,44	2,23	0,74	1,84	3,99	0,99	1,57	2,19	1,09	1,60	3,99	0,74
	24	0,66	1,56	0,36	0,95	2,94	0,57	0,63	1,18	0,30	0,74	2,94	0,30

Tabelle 7

Patientengruppe	Patientenzahl	Wert γ/ml	Urin 1 0—6 Std.	Urin 2 6—12 Std.	Urin 3 12—18 Std.	Urin 4 18—24 Std.	Gesamtausscheidung im Urin in 24 Stunden: in mg	in % der aufgenommenen Dosis
Allgemein-chirurgische Abteilung	20	Mittel	225,8	161,5	138,7	117,3	128.75	51,5%
		Minimum	73,5	38,3	22,3	36,0	60.75	24,3%
		Maximum	456,0	244,8	294,0	365,4	193.03	77,2%
		Mittel U3—U4			128,0			
Urologische Abteilung	18	Mittel	176,1	130,1	68,4		95.93	38,4%
		Minimum	43,2	22,7	16,6		18.04	7,2%
		Maximum	375,0	329,4	147,6		189.77	75,9%
Neuro-chirurgische Abteilung	16	Mittel	159,8	177,8	122,9		134.76	53,9%
		Minimum	22,5	80,0	44,6		96.08	35,9%
		Maximum	300,0	298,8	275,4		177.39	71,0%
Gesamtkrankengut	54	Mittel	187,6	155,4			119.98	48,0%
		Minimum	22,5	22,7			60.75	7,2%
		Maximum	456,0	329,4			193.03	77,2%

über dieses Organ ausgeschieden wird. Dies ist bemerkenswert, weil in jedem Falle 24 Stunden nach Injektion noch ein therapeutisch brauchbarer Serumspiegel festgestellt werden konnte, obgleich in Einzelfällen bis zu 77% des Antibiotikums mit dem Harn ausgeschieden waren.

IV. Krankenbehandlung mit Reverin intravenös

58 Kranke der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg wurden mit intravenösen Gaben von je 250 mg Reverin durchschnittlich drei bis fünf Tage, in Einzelfällen auch über längere Zeit behandelt.

Die Besprechung des Therapieergebnisses, der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen erfolgt nach den eingangs erwähnten Patientengruppierungen, da die aus unterschiedlicher Indikation bei ganz verschiedenen Krankheitsbildern erfolgte Reveringabe nicht einheitlich beurteilt werden kann und Beobachtungen über die Verträglichkeit des Präparates nicht bei allen Kranken in gleicher Präzision möglich waren.

1. Kranke der Allgemeinchirurgischen Abteilung

Bei 19 der 22 Kranken war die Reverinbehandlung erfolgreich bzw. wurde der gewünschte Effekt (z. B. die Verhinderung der Streuung bei operativer Sanierung chronischer Osteomyelitiden u. dgl.) erreicht. Nur in drei Fällen konnte der bestehende Infekt nicht beherrscht werden oder trat trotz antibiotischen Schutzes postoperativ eine Wundinfektion auf (Tabelle 8, Nr. 10, 19, 20).

Die Verträglichkeit der intravenösen Injektionen war durchschnittlich gut. Lokale Schädigungen der Venenwand wurden bei der angegebenen Technik niemals festgestellt. Eine sorgfältige Beobachtung und Befragung ergab bei nahezu allen Kranken nur während der Injektionsdauer bestehende, dann sofort wieder abklingende eigenartige Geschmacksempfindungen im Mundbereich oder an der Zunge, die als „herber oder bitterer Geschmack", bisweilen auch als Zungenbrennen oder „-kribbeln" geschildert wurden. Dies wurde jedoch von keinem der Patienten als starke subjektive Beeinträchtigung gewertet, so daß die Injektionsserie stets ohne Schwierigkeiten oder Widerspruch von seiten der Betreffenden fortgeführt werden konnte.

Ein Patient (Tabelle 8, Nr. 13) klagte nach der zweiten intravenösen Gabe über Übelkeit und Erbrechen. Beides trat bei Fortführung der Therapie nicht mehr auf. Schwere Unverträglichkeitserscheinungen gastrointestinaler Natur kamen bei dieser Patientengruppe nicht zur Beobachtung.

2. Kranke der Urologischen Abteilung

16 der 18 Patienten dieser Gruppe ließen einen Therapieerfolg erkennen. Bemerkenswert war die Heilung des Kranken Nr. 6 (Tabelle 9), wo parallel mit dem Rückgang der Infektion auch eine Normalisierung der Nierenfunktion eintrat. Es handelte sich um eine

Tabelle 8

22 Kranke der Allgemeinchirurgischen Abteilung

Nummer	Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Zweck der Reveringabe	Behandlgs.-Dauer	Erfolg	Verträglichkeit	Nebenwirkungen
1	Bla.	43	m.	Schubosteomyel. Schultergelenk Fistelausräumung.	Op.-Schutz	5	gut	gut	bitterer Zungengeschmack
2	Brd.	45	w.	Cholangitis, Cholangiolitis, entzündl. Prozeß n. Laparotomie	Infektbekämpf.	12	ausgezeichnet	gut	Zungenbrennen
3	Bau.	20	w.	Phlegmone Oberarm, Spaltung	Infektbekämpf.	4	gut	gut	herber Zungengeschmack
4	Frü.	38	m.	Oberschenkelfraktur, chron. osteomyel. Prozeß, mehrm. Inzision	Infektbekämpf.	9	gut	gut	bitterer Geschmack
5	Fis.	36	w.	Cholelithiasis, Gallenblasenempyem, Cholezystektomie	Op.-Proph.	4	gut	gut	bitterer Zungengeschmack
6	Fün.	45	w.	Mamma-Ca. Drüsenmetastasen, Amp.	Op.-Schutz	4	gut	gut	leichtes Zungenbrennen
7	Fri.	25	w.	Chron. rez. Osteomyel. U.-Schenkel, Sequestrotomie	Op.-Schutz	7	ausgezeichnet	ausgezeichnet	bitterer Zungengeschmack
8	Gie.	32	m.	Osteomyel. Fersenbein, metast. Schädeldachost. Trepanation	Op.-Schutz	16	befriedigend	gut	seifiger Zungengeschmack
9	Kuc.	25	m.	Perf. Magenulkus, Op.	postop. Infektproph.	4	gut	ausgezeichnet	bitterer Zungengeschmack
10	Roh.	52	m.	Verschlußikterus, Choledochusstein, Choledocho-Duodenostomie	Op.-Proph.	4	unbefriedigend Wundinfekt.	gut	keine
11	Ram.	54	w.	Gallenblasenhydrops, Empyemverdacht, Op.	Infektproph.	4	gut	gut	herber Zungengeschmack
12	Rud.	19	m.	Abszeß Parotisgegend, Inzision	Infektbekämpf.	4	gut	gut	herber Zungeñgeschmack
13	Roe.	28	w.	Osteomyel. Hirnkontusion, Fistelausräumung.	Infektproph.	8	gut	gut	bitterer Zungengeschmack Übelkeit, Erbrechen
14	Son.	50	m.	Panaritium m. phlegmon. Prozeß an Hohlhand, Inzision	Infektbekämpf.	4	gut	gut	Zungenkribbeln
15	SchJ.	19	m.	Entz. Weichteilinfiltrat b. chron. rez. Osteomyelitis Oberarm, Inzision	Infektbekämpf.	5	gut	gut	herber Zungengeschmack
16	SchH.	21	m.	Zust. n. O/U.-Schenkelbruch m. Osteomyel., Sequestrotomie	Op.-Schutz	13	gut	gut	komischer Mundgeschmack
17	SchH.	51	m.	Chron. Osteomyel. U.-Schenkel abszedier., Fistelausräumung	Op.-Schutz	7	befriedigend	gut	herber Zungengeschmack
18	SchJ.	58	m.	Absz. Lymphadenitis bdr. Leistenbeugen, Ausräumung.	Op.-Schutz	4	gut	gut	herber Zungengeschmack
19	Str.	21	m.	Chron. rez. Osteomyel. Femur Sequestrotomie	Op.-Proph.	5	unbefriedigend BSG ↑	gut	bitterer Zungengeschmack
20	Str.	69	w.	Mamma-Ca. Metastasen, Bronchopneumonie	postop. Proph.	3	unbefriedigend Bronchopneum.	gut	bitterer Zungengeschmack
21	Wer.	56	w.	Entz. Infiltrat n. Op. von Inselzelladenom.	postop. Infektproph.	5	gut	gut	Zungenbrennen
22	Wal.	54	m.	Bowen-Ca. Zehe, Lymphknotenmetastasen, U-Schenkel-Amputation	Op.-Schutz	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine

infizierte Harnstauungsniere infolge Ureterverschlußsteines mit hierdurch eingeschränkter Organfunktion.

Nur in zwei Fällen war die Medikation wirkungslos und führte nicht zu einer Senkung bestehender Temperaturen. (Tabelle 9, Nr. 3 und 8).

Mit einer einzigen Ausnahme wurde Reverin gut vertragen (Tabelle 9, Nr. 8). Hier zeigten sich schon nach der zweiten intravenösen Injektion gastrointestinale Störungen mit heftigen Durchfällen.

Die Patientin wurde seit fast zwei Jahren wegen unklarer Schmerzen in der rechten Lendengegend behandelt. Röntgenologisch war eine Kompression des BWK. 12 nachweisbar, eine Osteomyelitis fraglich. Sie kam nach einem Sturz (19. 6. 1957) am 18. 10. 1957 in einem schwer toxischen Zustand mit erhöhter Senkung und toxischem Blutbild in der Chirurgischen Universitätsklinik zur Aufnahme. Es ist äußerst unwahrscheinlich, daß die wegen unklarer Temperaturen eingeleitete Reverin-Medikation — es wurden nur zwei intravenöse Injektionen verabreicht —, zu den schweren Durchfällen geführt hat, um so mehr, als die Patientin drei Wochen zuvor andernorts schon Oleandomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol sowie Phenylbutazon erhalten hatte. Auch eine ausschließlich antibiotisch bedingte Störung der Darmflora ist kaum anzunehmen, da zwischen der außerhalb erfolgten massiven antibiotischen Behandlung und den Reverin-Injektionen eine Pause von mehreren Wochen lag. Viel eher sind die Durchfälle auf die Grundkrankheit zurückzuführen.

Die Patientin starb unter akutem Herz- und Kreislaufversagen. Da die Sektion verweigert wurde, konnte eine genaue Klärung der Ursache nicht erfolgen.

Auch in dieser Gruppe waren lokale Venenreizungen niemals zu sehen.

3. Kranke der Neurochirurgischen Abteilung

Bei den meisten Kranken wurde Reverin als antibiotischer Schutz schon vor oder während der Operation gegeben, so bei Unfallverletzungen wegen verschmutzter, die Infektion begünstigender Weichteilschäden oder bei Eröffnung des Schädelinnenraumes und vor allem der Liquorwege. — Aber auch bei aseptischen Operationen entschlossen wir uns wegen der meist langen Dauer neurochirurgischer Eingriffe zur antibiotischen Gabe.

Bei 16 von 18 Kranken konnte ein therapeutischer Erfolg durch Reverin beobachtet werden, und nur in zwei Fällen war die Medikation ohne Ergebnis. So bei dem Kranken Nr. 15 der Tabelle 10, wo trotz Behandlung eine schwere Ventrikelinfektion eintrat und im Falle Nr. 12 der gleichen Tabelle, bei dem eine besonders auffällige Unverträglichkeitsreaktion mit schwerem gastrointestinalem Zustandsbild (heftigste Durchfälle, im Stuhl Staphylococcus pyogenes aureus und Bact. proteus vulgare nachgewiesen) beobachtet wurde.

Dazu muß allerdings ergänzend gesagt werden, daß trotz schwerster Zertrümmerung des Gehirns mit Eröffnung der Liquorwege als Unfallfolge, die primär als Todesursache anzusehen war, eine zusätzliche Infektion bis zum Tode nicht eintrat. Zentral bedingte Durchfälle können daher hier als Grundlage für die Veränderung der Darmflora angesehen werden.

Für die Beurteilung des Therapieerfolges muß bei dieser Krankengruppe allerdings einschränkend bemerkt werden, daß nur in wenigen Fällen eine schon vorliegende Entzündung behandelt wurde. Andererseits wird man die allgemeine Infektionsgefährdung, insbesondere die blande, durch Klinikkeime verursachte Infektion nicht zu gering einschätzen dürfen, so daß es auch in diesen Fällen berechtigt erscheint, die Verhütung der Infektion als günstigen Einfluß des Reverin zu bewerten.

Die Verträglichkeit des Antibiotikums war außer bei dem Kranken Nr. 12 in allen anderen Fällen gut. Bei zwei Patienten registrierte, geringfügige gastrointestinale Erscheinungen waren ohne Bedeutung.

Die Schwere des Krankheitsbildes gestattete meist keine genauere Befragung über subjektive Mißempfindungen bei den Injektionen. Wir richteten uns bei der Beurteilung der Verträglichkeit daher nur nach auffälligeren, objektiv faßbaren Erscheinungen, wie Brechreiz, Erbrechen, gastrointestinale Störungen und dergleichen.

Die intravenöse Applikation wurde lokal stets gut vertragen; nachfolgende Entzündungen und Thrombosen wurden nicht ein einziges Mal beobachtet, lokale Venenreaktionen niemals gesehen.

Fassen wir alle Behandlungsergebnisse zusammen, so ergibt sich folgendes Gesamtbild:

	Erfolg				Verträglichkeit			
	Allgem.	Urol.	Neuro.	Gesamt	Allgem.	Urol.	Neuro.	Gesamt
ausgezeichnet	2	7	8	17	3	13	13	29
gut	14	1	5	20	19	4	2	25
befriedigend	3	8	3	14	—	—	2	2
unbefriedigend	3	2	2	7	—	1	1	2
Summa	22	18	18	58	22	18	18	58

Nur an 7 unserer 58 Kranken (= 12%) war ein eindeutiges Versagen der Reverin-Medikation nachweisbar:

Tabelle 8: Nr. 10, Verschlußikterus, Choledochusstein, Choledocho-Duodenostomie, Wundinfektion.
Nr. 19, Chron. Osteomyelitis, Femur, BSG stieg wieder an.
Nr. 20, Mamma-Ca., Metastasen, Bronchopneumonie, Temperatur fiel nicht ab.

Tabelle 9

18 Kranke der Urologischen Abteilung

Nummer	Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Zweck der Reveringabe	Behandlgs.-Dauer	Erfolg	Verträglichkeit	Nebenwirkungen
1	Bau.	69	w.	Blasentumor, Koagulation	Therapie	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine
2	Bau.	61	m.	Prostatahypertrophie, kons.	Op.-Proph.	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine
3	Bul.	72	m.	Subakute Nebenhodenentz., Hodenfreilegung	Therapie	3	unbefriedigend	gut	keine
4	Cal.	21	m.	Hydronephrose, Nephrektomie	Op.-Proph.	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
5	Fen.	79	m.	Prostatahypertrophie, kons.	Therapie	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
6	Ese.	25	m.	Ureterstein, Harnstauungsniere, kons.	Therapie	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
7	För.	62	m.	Harnleiterstein, kons.	Therapie	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine
8	Fri.	50	w.	Chron. Osteomyel. BWK. 12, Retroperitonealabszeß, kons.	Therapie	1	unbefriedigend	unbefriedigend	gastroint. Störung., Durchfälle am 2. Tg.
9	Fle.	26	m.	Impot. coeundi, Harninfekt	Therapie	3	befriedigend	gut	keine
10	Hab.	51	m.	Harnleiterstein, kons.	Therapie	3	befriedigend	gut	keine
11	Hof.	54	m.	Blasentumor, Harninfektion, Resektion	Therapie	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine
12	Hap.	28	m.	Hydronephrose, Nephrektomie	Op.-Proph.	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
13	Mit.	35	m.	Leistenhernie, Herniotomie	Op.-Proph.	3	gut	gut	keine
14	Möh.	51	m.	Harnröhrenstriktur, Zystitis, kons.	Therapie	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
15	Rot.	28	m.	Fixierter Ureterstein, kons.	Therapie	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine
16	Sch.	77	m.	Prostatahypertrophie, Bronchopneumonie, Vasektomie	Therapie	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
17	Ull.	32	m.	Chron. Zystitis, Fistelrevision.	Therapie	3	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
18	Wolf.	60	m.	Harnleiterstein, kons.	Therapie	3	befriedigend	ausgezeichnet	keine

Tabelle 9: Nr. 3, Subakute Nebenhodenentzündung, subfebrile Temperatur blieb bestehen.

Nr. 8, Chron. Osteomyelitis BWK. 12, Retroperitonealabszeß, Temperatur von 38° blieb bestehen.

Tabelle 10: Nr. 12, Schwerste Hirnverletzung durch Unfall, Infektion trat zwar nicht ein. Beobachtet wurden schwerste profuse Durchfälle.

Nr. 15, Arterio-venöses Angiom, Operation, Ventrikelinfektion.

Die Verträglichkeit der intravenösen Revererininjektionen war nur bei zwei Kranken unbefriedigend. In beiden Fällen traten unter der Medikation schwerste profuse Durchfälle auf, die eine sofortige Absetzung des Antibiotikums notwendig machten. Zu beiden Krankheitsbildern wurden vorstehend genauere Angaben gemacht und darauf verwiesen, daß diese scheinbaren Unverträglichkeiten keinesfalls allein durch die Reveringabe erklärt werden können.

Diskussion:

Bei Würdigung eines neuen Tetracyclin-Derivates erhebt sich zunächst die Frage, welche Bedeutung man der Tetracyclingruppe überhaupt derzeit im Gesamtrahmen der antibiotischen Therapie zuerkennt, das heißt, wie es um die durchschnittliche Empfindlichkeit wichtiger Krankheitserreger bestellt ist. Es dürfte nicht leicht sein, hier eine allgemeingültige Stellung zu beziehen, da zwischen Krankheitserregern der freien Praxis und Hospitalkeimen (individuelles und epidemiologisches Resistenzverhältnis) ein erheblicher Unterschied besteht. Die Herkunft von Krankheitserregern spielt deshalb neuerdings neben der Keimart eine ausschlaggebende Rolle. Nicht zuletzt kommt es auf die Dosierung an, welche die Höhe der Serum- und Gewebskonzentration entscheidend mitbestimmt. Hieraus folgt, daß unter verschiedenen Beurteilungswinkeln ganz unterschiedliche Entscheide ergehen können. So kann ein durch Keimresistenz wertgemindertes Antibiotikum (Penicillin) dort, wo nur wenige resistente Bakterien sich finden, noch recht gute Erfolge zeitigen. Schließlich verdienen neuere Erkenntnisse Beachtung, die eine rückläufige Resistenzentwicklung von Krankheitserregern gegen bestimmte Antibiotika nach Zeiträumen sparsamsten Gebrauchs fanden, wodurch die ungünstige Einstufung antibiotischer Stoffe wieder verbessert werden kann.

Die Prüfung eines Antibiotikums am Krankengut einer großen Klinik sowohl in vitro bezüglich der Wirksamkeit gegenüber dort vorkommenden Erregern, als auch klinisch hinsichtlich der Beherrschung solcher Infektionen erfolgt unter besonders strengen Maßstäben, so daß für die Anwendung in der freien Praxis oftmals wesentlich günstigere Ergebnisse erwartet werden können.

Legen wir im Falle Reverin den mittleren Serumspiegel 12 Stunden nach intravenöser Injektion von 250 mg zugrunde (= 1,31 γ/ml), so könnten laut Empfindlichkeitsbestimmung der geprüften Krankheitskeime (MIC-Ablesung mit dem Auge)

Tabelle 10

18 Kranke der Neurochirurgischen Abteilung

Nummer	Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Zweck der Reveringabe	Behandlgs.-Dauer	Erfolg	Verträglichkeit	Nebenwirkungen
1	Blu.	34	m.	Ependymom d. 3. Ventr., Op.	Op.-Schutz, lange Dauer	5	gut	ausgezeichnet	keine
2	Bec.	57	w.	Meningeom, Op.	Op.-Schutz, lange Dauer	4	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
3	Die.	31	m.	Epidermoid, Op.	Op.-Schutz, Follikulitis	4	gut	ausgezeichnet	keine
4	Dis.	55	m.	Glioblastom, Op.	Op.-Schutz	4	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
5	Göt.	52	m.	Hydrocephalus int., Op.	Op.-Schutz, erh. Infekt.-Gefahr	5	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
6	Gri.	24	m.	Ulnarisparese, Nervenlösung	Infektbekämpf. Postop. Infekt	5	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
7	Hof.	51	m.	Hirnabszeß, Bronchiektasen, Op.	Infektbekämpf.	5	befriedigend	befriedigend	geringe gastroint. Störungen
8	Hab.	43	m.	Impressionsbruch Schläfenbein, Op.	Op.-Schutz, Wundverschmutzung	4	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
9	Hof.	42	m.	Glioblastom, Op.	Op.-Schutz	5	gut	ausgezeichnet	keine
10	Hat.	13	w.	Neurinom, Dekubitus, Op.	Op.-Schutz, Hautinfektion	5	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
11	Kre.	21	m.	Stirnhöhlenverletzung, Op.	Op.-Schutz, Gefahr d. Nebenhöhleninfekt	5	ausgezeichnet	befriedigend	geringe gastroint. Störungen
12	Koh.	47	m.	Schwere Hirnverletzung, Op	Op.-Schutz, Wundverschmutzung	3	unbefriedigend	unbefriedigend	schwerste Durchfälle
13	Läm.	45	w.	Meningeom, Op.	Op.-Schutz, lange Dauer	4	ausgezeichnet	ausgezeichnet	keine
14	Lies.	60	w.	Trigeminusneuralgie, Op.	Op.-Schutz, Follikulitis	4	gut	ausgezeichnet	keine
15	Popp.	18	m.	Arterio-venöses Angiom, Op.	Op.-Schutz, lange Dauer, Ventrikeleröffn.	4	unbefriedigend Ventr.Inf.	ausgezeichnet	keine
16	Rep.	63	w.	Meningeom, Op.	Infektbekämpf., Bronchitis, Pneumonie	4	befriedigend	gut	keine
17	Sie.	33	m.	Impressionsbruch, Op.	Op.-Schutz, Eröffnung Liquorraum	4	gut	ausgezeichnet	keine
18	Schw.	64	m.	Keilbeinflügelmeningeom, Op.	Op.-Schutz, lange Dauer	5	befriedigend Bronchopneum.	gut	keine

67,5% der untersuchten Stämme von Staph. pyog. aureus,
100,0% der vergrünenden und β-hämolysierenden Streptokokken, sowie
65,0% der Enterokokkenstämme
beeinflußt werden.

Wesentlich ungünstigere Ergebnisse fanden wir allerdings bei Bact. coli commune und Bact. proteus vulgare.

Zur Kennzeichnung der derzeitigen antibiotischen Empfindlichkeit soll darauf hingewiesen werden, daß unsere 77 Staphylokokkenstämme aus insgesamt 86 untersuchten dieser Gattung ausgewählt wurden. Die neun nicht einbezogenen zeigten eine Beeinflußbarkeit erst um 20 γ/ml Tetracyclin und darüber.

Der mittlere Serumspiegel sinkt in weiteren 12 Stunden nach einmaliger intravenöser Injektion von 250 mg Reverin, also an der 24-Stunden-Grenze schließlich aus 0,56 γ/ml ab. Da selbst bei dieser Konzentration die untersuchten grampositiven Kokken (Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken) noch zu einem Teil gehemmt wurden, dürfte die Annahme nicht fehlgehen, daß in leichteren Krankheitsfällen eine einmalige intravenöse Gabe pro Tag ausreichend sei, um die Infektion zu beherrschen. Wir verweisen besonders darauf, daß ausnahmslos bei allen Kranken ein Serumspiegel über 24 Stunden beobachtet wurde und eine nicht unbeträchtliche kumulative Steigerung der antibiotischen Konzentrationen, die schon nach der zweiten und dritten Injektion einsetzt, höhere Werte im Blute verbürgt.

Nur beim schweren Infekt wären intravenöse Gaben im 12-Stunden-Rhythmus zu empfehlen, die bei der technisch einfachen Verabreichungsart (ohne Infusion) und der kurzen Injektionsdauer (Mindestzeit eine Minute) auch außerklinisch ohne Schwierigkeit durchführbar sind. Dann ergeben sich wesentlich höhere Serumwerte, die auch resistentere Kokken und einen beträchtlichen Teil der Kolonbakterien treffen.

L i t e r a t u r : 1. Dimmling, Th., Holle, F., Carstensen, G.: Ärztl. Forsch. (1955), 12, S. I/565. — 2. Dimmling, Th., Carstensen, G.: Ärztl. Forsch. (1956), 1, S. I/51. — 3. Dimmling, Th., Gerlach, J., Simon, G. u. Steger, J.: Ärztl. Forsch., H 3 (1956), S. I/151. — 4. Dimmling, Th., Lutzeyer, W., Hüner H.: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 681. — 5. Dimmling, Th.: Arzneimittel-Forsch., 7 (1957), S. 684. — 6. English, A. R., Plan, S. Y., McBride, T. J., Gardocki, J. F., van Halsema, G. u. Wright, W. A.: Antibiot. Ann., 54 (1953), S. 70. — 7. Finland, M., Purcell, E. M., Wright, S. S., Love, Ben Del. Jr., Mou, T. W. u. Kass, E. H.: J. Amer. Med. Ass., 154 (1954), S. 561. — 8. Love, Ben Del. Jr., Wright, S. S., Purcell, E. M., Mou, T. W. u. Finland, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85 (1954), S. 25. — 9. Lutzeyer, W., Dimmling, Th., Hüner, H.: Die Medizinische Nr. 9, 350 (1958). — 10. Aubre de Mayuard, L., Andriola, J. C. u. Prigot, A.: Antibiotics Annual (1953/54), S. 102. — 11. Minieri, P. P., Firman, M. C., Mistretta, A. G., Abbey, A., Bricker, C. E., Rigler, N. E. u. Sokol, H.: Antibiotics Annual (1953/54), S. 81. — 12. Purcell, E. M., Wright, S. S., Mou, Th. W. u. Finland, M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85 (1954), S. 61. — 13. Putnam, L. E., Hendricks, F. D. u. Welch, H.: Antibiotics u. Chemotherapie, 3 (1953), S. 1183. — 14. Wright, S. S., Purcell, E. M., Love, Ben D. Jr., Mou, T. W., Kass, E. H., Finland, M.: Antibiotics Annual (1953/54), S. 92.

Anschr. d. Verff.: Priv. Doz. Dr. med. Th. D i m m l i n g und Dr. med. H. H ü n e r , Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, Bau 17, Priv. Doz. Dr. med. W. L u t z e y e r und Dr. med. G. S i m o n , Chirurgische Universitätsklinik Würzburg, Luitpoldkrankenhaus, Bau 7.

Fräulein G. S c h ü z sprechen wir für die ständige Mithilfe bei Durchführung der antibiotischen Bestimmungen unseren besonderen Dank aus.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Münster/Westf. (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Reploh*)

Zur Frage der Ausscheidung von Tetracyclin im Stuhl

von Ch. van MARWYCK

Zusammenfassung: Es wurden an Mäuse und Menschen Tetracyclin-Präparate oral (Hostacyclin-P), intravenös (Reverin) und intramuskulär (Reverin) verabreicht und die antibakteriell wirksamen Mengen im Stuhl quantitativ bestimmt. Unter der Voraussetzung, daß 250 mg Reverin i. v. und 500 mg Reverin i. m. therapeutisch mindestens die gleiche Wirkung hervorrufen wie 1000 mg Tetracyclin, kann man mit einem Zehntel an biologisch aktivem Tetracyclin im Stuhl bei der i.m. und i.v. Applikation gegenüber den per os verabreichten Mengen rechnen. Dieser Befund dürfte für die Verhütung von Enterokolitiden von großer Bedeutung sein.

Summary: Tetracyclin preparations were administered orally (hostacyclin P) intravenously (reverin) and intramuscularly (reverin) to human beings and nice and then the antibacterially effective amounts excreted in the stool were quantitatively assessed. Provided that the intravenous administration of 250 mg reverin and the intramuscular administration of 500 mg have at least the same therapeutic effect as 1,000 mg, one can expect one tenth part of biologically active tetracyclin administered to appear in stools after intramuscular and intravenous administration compared with the amounts given by mouth. This fact is of great importance for the prevention of enterocolitis.

Eine der häufigsten und unangenehmsten **Nebenwirkungen**, die während der antibiotischen Therapie mit Tetracyclinen beobachtet wird, erstreckt sich auf den D a r m t r a k t. Das klinische Bild reicht von der einfachen Diarrhoe bis zur schweren, ja tödlichen Enterokolitis. Dabei muß es noch immer dahingestellt bleiben, ob das primum movens dieser Nebenwirkung in einer Störung der Darmflora mit konsekutiver entzündlicher Alteration der Darmwand zu suchen ist oder ob die Verhältnisse umgekehrt liegen: u n m i t t e l b a r e Schädigung der Darmwand durch das Tetracyclin und in deren Folge die Änderung der Darmflora. Diese Nebenwirkungen, die dazu zwingen könnten, die Tetracyclin-Therapie abzubrechen, scheinen oft in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der o r a l e n Applikationsform zu stehen; aber der Versuch, auf die parenterale Verabreichung auszuweichen, konnte keine allzu große Bedeutung erlangen, denn alle bisher gebräuchlichen Tetracyclin-Präparate zur intravenösen oder intramuskulären Applikation waren aus Gründen der Löslichkeitsverhältnisse so schlecht verträglich, daß eine dauernde Therapie damit nicht möglich war.

In dem neu entwickelten Pyrrolidinomethyl-Tetracyclin*) ist diese Schwierigkeit erfolgreich umgangen. Die klinischen Erfahrungen haben gezeigt, daß zur vollen antibiotischen Wirkung nur ein Viertel bis die Hälfte der oralen Tetracyclin-Dosis erforderlich ist und daß auch bei länger dauernder intravenöser Reverin-Behandlung die Nebenwirkungen auf den Darmtrakt so gut wie völlig ausbleiben.

Uns schien deshalb die Frage nach der Ausscheidung von Tetracyclin bzw. Reverin im Stuhl von besonderem Interesse. Zu ihrer Klärung wurden von uns Tetracyclin-Bestimmungen im Stuhl durchgeführt, wobei Tetracyclin-hydrochlorid per os und Pyrrolidinomethyl-tetracyclin intravenös bzw. intramuskulär appliziert wurden. Da keine brauchbare Untersuchungsmethode für den Stuhl aus der Literatur zu entnehmen war, mußten entsprechende Vorversuche durchgeführt werden.

Als günstigste **Methode** bot sich der P l a t t e n t e s t an, weil man damit auch bakterienhaltiges Material untersuchen kann. (Obwohl der Verdünnungstest eine Reihe von Vorteilen bietet, erfordert diese Methode hierbei eine zeitraubende Abfiltrierung der Bakterien, bei der

*) Reverin, Wz. Farbwerke Hoechst AG.

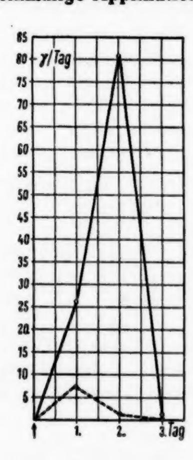
außerdem ein Teil des nachzuweisenden Wirkstoffes in unkontrollierbarer Weise absorbiert wird.) Zur Durchführung des Lochtestes wurde eine Eichkuve für die verschiedenen Tetracyclin-Verbindungsstufen aufgestellt, aus der die Beziehung zwischen Tetracyclin-Konzentration und Hemmungsringgröße zu entnehmen war. Es erwies sich aus der Eichkurve, daß die Auswirkung bis zu 5 γ/ccm am günstigsten lag. — Voruntersuchungen mit dem Lochtest hatten ergeben, daß die Stuhlproben nur verdünnt untersucht werden konnten. Bei der Verdünnungsstufe 1:2 lagen die Auswertungszahlen erheblich zu niedrig. Verdünnte man den Stuhl stärker als 1:10, so konnte man die häufigst vorkommenden kleinen Mengen nicht mehr bestimmen. Es ergab sich als Optimum für die Stuhluntersuchungen eine Verdünnungsstufe von 1:5. — Zur Technik der Lochtestmethode ist noch zu ergänzen, daß wir mit einem Teststamm von Staph. aur. haemol. (R-Wert 0,3) gearbeitet haben. Als Testmaterial wurden Blutplatten mit 5% Hammelblutzusatz benutzt. Die Aussaat der Testkeime erfolgte unter Kontrolle der Keimzahl so, daß nach 24 Stunden gerade noch Einzelkolonien bestanden, die noch nicht zu Rasen konfluierten. Die Zugabe der Stuhlverdünnung in die Stanzlöcher wurde mittels einer Rekordspritze mit weiter Kanüle durchgeführt.

Tierversuche:

Zwölf weiße Mäuse erhielten je 1000 γ Pyrrolidinomethyltetracyclin (Reverin) i.m. und 13 weitere Mäuse je 1000 γ Tetracyclin-Phosphat-Komplex (Hostacyclin-P) per os. Es blieb für alle Tiere bei dieser einmaligen Medikamentverabreichung. Am ersten, zweiten und dritten Tag nach der Applikation wurden die Gesamttagesstuhlmengen gesammelt und deren Tetracyclin-Gehalt quantitativ bestimmt.

Das **Ergebnis** entsprach insofern der Erwartung, als im Darminhalt der Mäuse nach per-os-Applikation erheblich größere Mengen festzustellen waren als bei der intramuskulären Versuchsgruppe. Der Kulminationspunkt lag bei der intramuskulären Verabreichung am ersten Tag nach der Injektion mit ca. 7 γ Tetracyclin pro Tag, während der Kulminationspunkt der Kurve der per os applizierten Mengen am zweiten Tag bei etwa 80 γ Tetracyclin pro Gesamtstuhl des Tages lag. (Abb. 1)

Abb. 1. Tetracyclinnachweis im Stuhl von Mäusen nach Applikation von 1000 mg Reverin i.m. bzw. 1000 mg Hostacyclin P per os (einmalige Applikation)



Erläuterung:
——— = 1000 γ Hostacyclin P per os
- - - - = 1000 γ Reverin i.m.
↑ = Zeitpunkt der Verabreichung

— Es ist also festzustellen, daß an den Spitzentagen bei den per os behandelten Tieren die Konzentration mehr als zehnmal höher lag als bei den Tieren, die das Tetracyclin intramuskulär erhalten hatten.

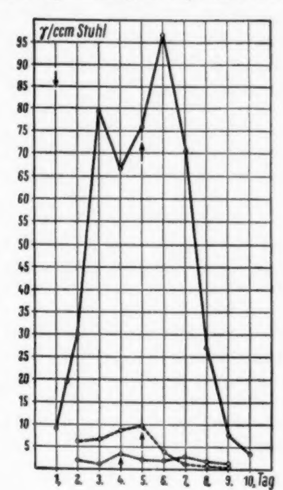
Untersuchungen am Menschen:

Nach Ermittlung dieser tierexperimentellen Vorbefunde wurden die Stuhluntersuchungen beim Menschen durchgeführt. Die Probanden waren Patientinnen der Univ.-Frauenklinik Münster*). Dadurch ergaben sich geringe Spielbreiten in den Gesamtbehandlungsmengen, die jedoch für die Auswertung unbedeutend waren. Es wurden behandelt:

10 Pat. mit durchschnittlich 4500 mg Hostacyclin-P per os,
10 Pat. mit durchschnittlich 1200 mg Reverin i.v.,
10 Pat. mit durchschnittlich 2400 mg Reverin i.m.

Die angegebenen Tetracyclin-Mengen beziehen sich auf die Dauer der Behandlung, die im allgemeinen fünf Tage betrug. Der Applikationsrhythmus war für die Patientinnen der gleichen Versuchsgruppe bis auf geringe Abweichungen gleich. Es erschien daher erlaubt, die Stuhlausscheidungsmengen für die einzelnen Tage (Tetracyclin in γ/ccm) innerhalb der Versuchsgruppen als Durchschnittswerte anzugeben. (Abb. 2)

Abb. 2. Tetracyclinnachweis im Stuhl beim Menschen nach Applikation von Hostacyclin P (per os) bzw. Reverin (i.v. bzw. i.m.)



Erläuterung:

	per os	i.v.	i.m.
Dosis/Behandlung	4500 mg	2000 mg	2400 mg
Dosis/Tag	1000 mg	250 mg	500 mg

——— = Hostacyclin P per os
- - - - = Reverin i.v.
. . . . . = Reverin i.m.
↓ = Beginn der (Applikationen) Medikation
↑ = Absetzung der (Applikationen) Medikation

Die täglich verabreichten Mengen an Tetracyclin betrugen bei der per-os-Applikation 1000 mg, bei der i.v. Applikation 250 mg, bei der i.m. Applikation 500 mg, wobei die parenteral gegebenen Mengen therapeutisch mindestens 1 g Tetracyclin, oral gegeben, äquivalent sind. Das Resultat der Stuhluntersuchung ist aus folgender Tabelle 1 und aus Abbildung 2 zu entnehmen.

Tabelle 1

Ergebnis der Stuhluntersuchungen nach Tetracyclin-Applikationen beim Menschen
(Durchschnittswerte von je 10 Personen)

Applikationsdaten: 1000 mg Hostacyclin-P tgl. pro Person per os
250 mg Reverin tgl. pro Person i. v.
500 mg Reverin tgl. pro Person i. m.

Tag der Untersuchung	Festgestellte Menge an Tetracyclin im Stuhl (γ/ccm)		
	Verabreichungsform		
	per os	i. v.	i. m.
1. Tag	10	0	0
2. Tag	30	6	2
4. Tag	67	9	4
6. Tag	97	4	2
8. Tag	27	0,6	2
9. Tag	8	0,3	1

1. Tag = Tag der Applikation

*) Herrn Professor Dr. Goecke, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Münster, sei an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung der Arbeit gedankt.

Die Absetzung der Tetracyclin-Gaben erfolgte bei den Behandlungsgruppen mit per-os- und i.v. Applikation durchschnittlich nach 5 Tagen und bei der i.m. Behandlungsgruppe nach 4 Tagen.

Als **Ergebnis** der in Tabelle 1 dargestellten Versuche ist festzustellen, daß die Höchstwerte im Stuhl nach 4—6 Tagen erreicht wurden. Der Rückgang der Konzentrationen in den nächsten Tagen war durch die Medikamentabsetzung bedingt. Es ist augenscheinlich, daß die Tetracyclin-Mengen im Stuhl nach per-os-Applikation erheblich höher liegen als bei den i.m. und i.v. Versuchsreihen, auch wenn man die größere Verabreichungsmenge bei der oralen Applikation berücksichtigt. Die Werte betragen etwa das 5—10fache.

Vergleicht man die Kurven aus den i.v. und i.m. Versuchen untereinander, so zeigen die i.v. behandelten Personen trotz niedrigerer Verabreichung eine über doppelt so hohe Tetracyclin-Konzentration im Stuhl. — Aus den Untersuchungen von *Dimmling* und *Carstensen* ist bekannt, daß bei i.v. Injektion erheblich höhere Blutspiegelwerte erzielt werden als bei den i.m. Verabreichungen. Diese Befunde sind insofern interessant, als offenbar für die Ausscheidung durch die Galle — die im Stuhl gefundenen Mengen dürfen wohl als im wesentlichen durch die Galle ausgeschieden betrachtet werden — die absolute Höhe des Spitzenspiegels im Blut eine entscheidende Rolle spielt.

Abschließend kann also festgestellt werden, daß mit dem Vorzug der besseren Verträglichkeit von Pyrrolidinomethyltetracyclin der weitere Vorteil einer erheblichen Herabsetzung der Mengen wirksamen Tetracyclins im Stuhl verbunden ist. Bei gleicher therapeutischer Wirkung kann man mit einem Zehntel an biologisch aktivem Tetracyclin im Stuhl rechnen. Damit dürfte eine wesentliche Voraussetzung für die Verhütung von Enterokolitiden nach Behandlung mit Tetracyclinen gegeben sein.

Literatur: Dimmling, T. u. Carstensen, D.: Ärztl. Forsch., 10 (1956), 1, S. 2. — Finland, M. et al.: J. Amer. med. Ass. (1954), 154, S. 561.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Ch. van Marwyck, Oberarzt am Hygiene-Institut der Universität Münster, Münster/Westf., Westring 10.

DK 615.779.93—092 Reverin

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *H. E. Bock*)

Polytope und heterotope Krankheitsbilder in der Differentialdiagnostik

von H. E. BOCK

(Schluß)

Im gleichen Sinne von *Curtius* — gegen Keimblattelektivität — ist auch der auf den Bonner Kinderkliniker *Otto Ullrich* zurückgehende, als Status Bonnevie-Ullrich bekannte Komplex multipler Abartungen zu deuten, der bei gleichzeitig vorhandener Ovarialagenesie auch als „Turner" — oder **„Morgagni-Turner-Albright-Syndrom"** bezeichnet wird. (*Lit. Heni, Philipp, Bock und Zipp, Overzier*). Der Internist ist daran besonders wegen der möglichen Herzmißbildungen und ihrer operativen Korrekturfähigkeit interessiert. Hauptsymptome sind Pterygium colli, untersetzter Wuchs, dissoziierter Infantilismus (d. h. die unter Östrogen ausreifenden Geschlechtsmerkmale Mammae, kleine Labien, Vagina, Uterus bleiben infantil, während die von den Nebennierenrindenandrogenen ausgelösten Reifungsvorgänge der großen Labien, Scham- und Achselbehaarung — wenn auch verspätet und mangelhaft — sich entwickeln), Trichterbrust, Dyskrasie, Syndaktylie, manchmal Situs inversus. Lymphangiektatische Ödeme an Hand- und Fußrücken, Cutis laxa und Hirnnervenfunktionsstörungen ergänzen das Bild heterotoper Polyphänie. Seitdem die genetische Geschlechtserkennung aus den drum-sticks der Granulozyten schon am Blutausstrich in der Alltagspraxis möglich ist, gewinnt die Differentialdiagnostik für den Endokrinologen besonderen Reiz, worauf *Kosenow und Schönenberg, Overzier* sowie *Hienz* hingewiesen haben. — Auch die Kartagenersche Trias (Nebenhöhlenfehler, Polyposis nasi, Bronchiektasen, Situs inversus) mit Gefäßmißbildungen am Fundus, wie sie *Schettler und Klink* beschrieben, erscheint uns als Hetero-Polyphänie (Lit. bei *Hebel*).

Wenn wir sehen, wie entschieden sich *Curtius* gegen das „Keimblattdenken" wendet, dann fragen wir uns, wie es mit dem „Systemdenken" in der Differentialdiagnostik steht. **Was sind Systeme?**

Es gibt mannigfache unbestrittene Systeme: das Nervensystem, das Atmungssystem, das endokrine System, das hepatische und das renale Ausscheidungssystem, das Kreislaufsystem.

Das Muskel-, Bänder- und Knochensystem ist dagegen schon unter anderen Gesichtspunkten zu betrachten. Hier liegen nach *Benninghoff* nur „Materialien" wie Backsteine, Balken usw. vor.

Funktionelle Systeme gibt es in jeder Größenordnung, „Neue" Systeme sind nach *Benninghoff* den älteren nicht vergleichbar; sie stellen lediglich „einen neuen Ansatz" dar. Zwei solche neue Einheiten hat *Aschoff* entdeckt, das Reizleitungssystem und das retikuloendotheliale System.

Wir kennen auch ökologische Systeme, z. B. das Zusammenwirken der Darmflora im Dienste der Nahrungsausnutzung, des Vitamin- und Enzymhaushaltes. — Systeme sind Wirkungsgefüge, die wir im makroskopischen und mikroskopischen Bereich ziemlich vollständig kennen, die aber im submikroskopischen, im chemischen und enzymatischen Bereich z. T. ererbt und genetisch festgelegt, z. T. in der Auseinandersetzung mit der Umwelt erworben oder modifiziert, noch in großer Zahl unentdeckt schlummern. Zweifellos bewegt sich eine weitere Entwicklungslinie des Krankheitsverständnisses und auch der höheren Differentialdiagnostik polytoper und heterotoper Krankheitsbilder in dieser Richtung von den größeren zu den kleineren Systemen.

Wie jede Krankheitserkenntnis von der Ermittlung der tastbar und sichtbar erkrankten Organe über ihre Regulationszusammenhänge bis zur physiologisch-chemischen Analyse, zur Erkennung der „Molekularkrankheit" *(Fanconi)* oder Enzymkrankheit fortzuschreiten bestrebt ist, so ist es in der Forschung heute auf dem Gebiet moderner Systeme der Atmungskette, des Zitronensäurezyklus usw. interessanter als auf dem einer makroskopischen Differentialdiagnostik. Schon heute könnte man eine Polytopie der Phosphorylierungsstörungen oder der Karboanhydrasehemmungen aufstellen, nicht nur laboratoriumsmäßig, sondern auch klinisch.

Die klinische Buntheit der nach Zytostatikabehandlung maligner Tumorleiden auftretenden Zustände an der Granulozyto-, Thrombozyto-, Erythrozytopoese, an Keim- und Mausergeweben (Duodenal- und anderen Schleimhautoberflächen, Nagel-, Haarwachstumszonen) ist ein Aus-

druck der toxischen Schädigung von Enzymsystemen. *Holzer* wies als Angriffspunkt der Chinone, Äthylenimine und Halogenalküle das oxydierende Gärungsferment Phosphorglyzerinaldehyddehydrogenase (PGADH) nach. *Löhr* zeigte an meiner Klinik, daß dies keine absolut tumorzellspezifische Wirkung ist, sondern eine systemhafte, die auch die PGADH von normalen Leukozyten betrifft (wenngleich erst bei einer zehnfach höheren Konzentration als bei leukotisch entarteten Leukozyten).

Die P o l y t o p i e solcher **Enzymopathien** wird oft noch vergrößert durch Co-Enzym-Mangel, z. B. von B-Vitaminen, wie er unter Breitbandantibiotikawirkung (ökologische Störung im Darm durch Ausschaltung der physiologischen Flora) hinzutritt, oder in Fällen akuter Leukosen durch Auswirkung der therapeutisch mitverwandten Folsäureantagonisten oder anderer Antimetaboliten. Folsäuremangel führt auf Grund von Schleimhautschädigungen zu sprueartigen Durchfällen mit den bekannten Folgen universeller Resorptionsstörungen, vorzugsweise aber zur Panmyelopathie.

P o l y t o p e C o - E n z y m w i r k u n g e n entfalten alle B_2-Vitamine. Die B_2 - H y p o v i t a m i n o s e n , die wir praktisch so oft im Gefolge von Durchfallserkrankungen, nach Antibiotikatherapie oder bei Vergiftungen sehen, ergeben polytope Krankheitsbilder mit den Schwerpunkten an der Mundschleimhaut (Faulecken, glatte Zunge), der Darmschleimhaut (Durchfälle), an der Blutzellbildung (Anaemie) und am Nervensystem

	Hyperparathyreoidismus	Erythematodes generalisat.	Felty	Periarteriitis nodosa	Lues III	Lues II	Sprue	Endocard. lenta	Thyreotoxikose	Tbc	Boeck	Hodgkin	Amyloidose	diabet. Glomer. sklerose	Metast. Malignom	Multiple Myelome	Turner-Morgagni-Albright
Niere	++ Steine, interst. Neph.	++	(+)	+	+	+	Ø	++	Ø	+	(+)	(+)	++	++	+	++	Ø
Gefäße	+ Obliterat. Verkalkg.	+ Arteriitis	Ø (+)	++	Aortitis ++ Endang.	Ø	Ø	+ mykot. a.-v. Aneurysm. Splits	(+) Pulsus celer, Oedeme	((+))	Ø	Ø	+	+	Ø	+ Paramyloidose	+ Aorta!
Magen-Darm	+ Ulzera	+	Ø	+	(+) Krisen	Ø	++	Ø	++ Funktion.	+	Ø	(+)	+	(+)	+	Ø	Ø
Herz	(+) Hypertrophie (Folge d. Niere) Perikard uraem.	+ Libman-Sacks	+ Perikard-obliterat.	++	+	Ø	Ø	++	+ Tachykard. (Arythmie) große Ampl.	Ø	Ø	Ø	+	+ Hochdruck	Ø	(+) Paramyloid	+
Lunge		(+)	((+))	(+)	((+))	Ø	Ø	((+))	Ø	+	+	+ Hilus	Ø es sei denn: prim. Eiterg., Bronchiekt., Empyem, Tb-Kavern.	ev. Tbc! Ø Broncho pneumon.	+	Ø	Ø
Nerven-System	+	+	Ø	++ Polyneurit. Hemiplegie	++	Ø	+	+ embolisch	(+) Tremor	+ Meningen	(+) Fazialis	(+)	Ø	+ A. S.	+	(+)	(+) Hirnnerven
Psyche	+	++ Psychose	(+)	Ø	((+))	Ø	+	+	+	Ø	Ø	Ø	Ø	(+) A. S.	(+)	(+)	(+) infantil
Skelett	++	Ø	Ø	Ø	+	Ø	++	Ø	((+)) Osteopor.	+	+ Jüngling-Zysten	+	Ø	Ø	++	++	++
Gelenke	Ø	+	++	Ø	(+) Tabes!!	+	Ø	+	Ø	+	Ø	Ø	(+) es sei denn: prim. Eiterg. od prim. Polyarthr.	Ø Alters-deform.	Ø	Ø	Ø
Milz	Ø	(+)	++	+ Infarkte	((+))	+	((+))	++	(+)	(+)	+	++	++	Ø	Ø außer: Melanom Seminom Chor. epith. Sarkom (bes. Retik.)	Ø	Ø
Haut	Ø (Nekrosen)	+ Schmetterling	Pigmen- + tation	+ Knötchen!!	Ø-++	++	+ Avitaminosen	+	Ø Haare	(+)	(+)	(+)	(+)	Diabetesröte od. blässe Oedeme	Ø	+ Blutung	+ Pterygium Cutis laxa
Blutchemie	+ Ca^{++} prim. / P^{++} sek.	(+)	Ø	(+)	(+)	Ø	++	(+)	Ø	Ø	(+)	Ø	+ Kongorot Retention	+	Ø	+	Ø
Blutimmunologie und Serologie	Ø	++	++	(+)	++	++	Ø	++	Ø	+	+ γ-Glob.	+	+	Ø	+ bei Retikulosarkom	+ Makroglob. Hyperglob. Kryoglob. Bence-Jones	Ø
Blutzytologie	Ø	+ Leukopenie L. E. Phän.	+ oft Leukop. Anämie Makroph.	++ Leukozyt. Eosinoph. Anämie	Ø	Ø	+ Anämie – Biz, Fe, Eiw.	+	+	Ø	(±)	+	Ø	Ø	Ø	(+)	Ø Genet. Merkm.
Fieber	Ø	++	+	++	Ø-(+)	(+)	(+)	++	(+)	+	+	++	+	Ø	(+)	(+)	Ø
Ly-knoten	Ø	+	+	Ø	Ø	+	Ø + bei Whipple	(+)	(+)	+	++	++	(+)	Ø	(+)	(+)	Ø
Senkung	Ø	++	+ ev. fettig	+	(+)	(+)	((+))	++	Ø	+	+	++	++	+	+	++	Ø
Leber	Ø	(+)	Amyloid anikter. Hepat.	Gallen- (+) blase!	((+))	((+))	(+) Fett	Stern- + zellen	(+)	+ Biopsie	+ Biopsie	(+)	++	(+) Biopsie	+	(+)	Ø

+ betroffen bzw. immer erneut zu überprüfen.

(Neuritis, Psychose). In einem circulus vitiosus steigern sich die Resorptionsstörungen im Magendarmkanal, so daß im klinischen Bild auch noch der Mangel an Mineralien, vor allem von Kalzium und von Eisen erscheint, und ähnlich der Sprue auch endokrine Unterfunktionen resultieren. Praktisch wichtig ist, daß durch Mißbrauch von Abführmitteln, Ionenaustauschern und durch Vergiftungen (z. B. durch Quecksilberdiuretika) ähnliche Bilder entstehen können.

Laktoflavin (Riboflavin) ist als Bestandteil der gelben Fermente in fast allen Teilphasen des Intermediärstoffwechsels wirksam, als Co-Enzymbestandteil von Aminosäureoxydasen im Eiweißumsatz, und als Phosphatüberträger an den Zellmembranen. Es katalysiert auch den Einbau von Eisen in das Protoporphyrin. — Aureomycin ist ein Flavinantagonist *(Kühnau)*, leistet daher als solcher wie aus ökologischen Gründen (Darmfloraänderung, Durchfälle) den Erscheinungen Vorschub.

Lidrand- und Bindehautentzündung sind besonders hierbei zu erwähnen.

Nikotinsäure-amid ist als Baustein von Co-Dehydrasen funktionell mit der Laktoflavinwirkung verbunden. Bei der Pellagra als klassischer Nikotinsäureamidavitaminose (das Zeïn der Maiskost ist ein unausgeglichenes Aminosäuregemisch, zudem noch ohne alles Tryptophan; unphysiologische Aminosäuregemische steigern den Nikotinsäureamidbedarf!) sind die Hauterscheinungen und die ZNS-Symptome in Gestalt von schwerer Verwirrtheit und Enzephalomyelopathie bemerkenswert.

Pyridoxin = B_6 ist als Co-Dekarboxylase und Co-Transaminase unentbehrlich im Eiweißhaushalt, Protoporphyrinaufbau, im ZNS, im lymphatischen System und im Mesenchym (Atrophie der Interzellularsubstanz). Mikrocytäre Anaemie mit Haemosiderose, Ataxie und Krämpfe sind aus Tierversuchen bekannte Mangelerscheinungen.

Pantothensäure ist Bestandteil des Co-Enzyms A. Mangelsymptome sind am hämatopoetischen System, an Haut, Haaren, lymphatischem System, als Nebennierenrindenatrophie und als Paraesthesien, Koordinationsstörungen und Lähmungen von seiten des ZNS bekannt.

Die zunächst bei solchen kombinierten Poly-Enzymopathien zu erwartende Symptomfülle reduziert sich durch isosymptomatische Überdeckung von selbst. Andererseits treten heterotope Symptome der Grundkrankheit und eines zusätzlichen universellen Resorptionsmangels hinzu.

Bei einer Schilderung polytoper Krankheitsbilder darf die **perniziöse Anaemie**, Ausdruck mittelbaren B_{12}-Mangels in allen „Systemschichten", nicht fehlen. Im Makrobereich erstreckt sich die Polytopie auf Blut, Mundhöhle, Magendarmkanal (Schleimhautatrophie, im Spätstadium besondere Karzinomgefahr), Nervensystem (funikuläre Myelose), Herz (Myodegeneratio cordis adiposa), Leber (Haemosiderose, Fettleber) und Knochensystem (Osteoporose). Im Mikrobereich gehören zytologisch Megaloplanie (Erythrozytendurchmesser stets über 8μ), Leukopenie, Thrombopenie, u. U. Eosinophilie, Markmegaloblastose (und — ex juvantibus — Retikulozytenkrise) dazu; chemisch der vollständige HCl-Mangel, Intrinsicfactor-Mangel, intestinale Giftbildung und Haemolyse *(Seyderhelm)*. Enzymatisch ist außer dem grundlegenden intrinisic- extrinisic- (B_{12}) Mangel in Knochenmark und Nervensystem in den einzelnen Erythrozyten ein Überschuß an fast allen Fermenten der Glykolyse, des oxydativen Glukoseabbaus und der Haemiglobinreduktion an meiner Klinik gefunden worden (*Bock, Waller, Löhr, Karges*).

Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen ist der Befund, daß diese Überschuß-Polyenzymopathie der Einzelerythrozyten auch nach klinisch genügend erscheinendem Anaemieausgleich weiterbesteht, was vielleicht ein Verständnis für die funikuläre Myelose bei normalem Blutbestand eröffnet.

Der Erythrozyt lebt als kernlose, aus dem Zellverband herausgelöste Zelle aus der Glykolyse. Beim Sphärozyten der konstitutionellen familiären haemolytischen Anaemie beginnt man — nach *Dameshek* — gerade, den Chemismus der Kohlenhydratenzymabweichung zu studieren. Eine der von *Pauling* durch elektrophoretische Haemoglobinanalyse entdeckten Haemoglobinbaustörungen (C, D, E, G, H, I, J-Haemoglobin) — wie z. B. bei Sichelzellanaemien — liegt bei dem familiären Kugelzellikterus nicht vor. Auch bei Leberzirrhose, bei perniziöser Anaemie und bei aplastischer Anaemie fanden *wir* (gemeinsam mit *Eggstein)* keine Haemoglobinabweichung in der Elektrophorese, während *wir* (gemeinsam mit *Waller, Löhr, Karges)* erhebliche Überschuß-Enzymopathien nachwiesen. *Waller, Löhr und Tabatabei* entdeckten an unserer Klinik eine familiäre Mangelenzymopathie, die von der *Gibson*schen „idiopathischen Methaemoglobinaemie durch Fermentmangel" verschieden ist.

Eine Enzymopathie von Systemcharakter muß beim **Erythematodes disseminatus** oder generalisatus (E.D. bzw. E.G.) in Erwägung gezogen werden, der nach *Klemperer* eine systemhafte Erkrankung des mesenchymalen, interstitiellen Bindegewebes ist. Die entscheidenden Fragen lauten: Von wo aus erfolgt die toxische oder allergische enzymatische Denaturierung der Mukopolysaccharide? Geht sie vom Gefäßlumen aus (z. B. durch Insudation und Exsudation von krankmachenden Stoffen) oder ist sie Folge eines andersartigen Angriffes an Mesenchymbestandteilen selbst? Warum ist der Glukoproteidspiegel des Serums dieser Kranken erhöht? Von welchem Zeitpunkt ab spielen allergische, evtl. sogar Autoaggressionsvorgänge eine Rolle (s. *Miescher und Vorlaender*)? Mit dem Kollagenosebegriff wird wieder an den alten Bichatschen Systembegriff angeknüpft. Daß das mesenchymale Interstitium — am wenigsten freilich das Kollagen — ein aktiv funktionierendes und reagierendes System ist, nicht nur ein passives Baumaterial in einem Durchgangsgebiet, darf seit den Arbeiten von *Klinge, Gerlach und Roessle* wohl angenommen werden.

Siguier hat von den „Kollagenosen" als maladies vedettes, als Star-Krankheiten, gesprochen und den L.E.D. als Polyviszeritis bezeichnet. Tatsächlich gehören alle dieser Gruppe zuzurechnenden Krankheitsbilder zu den polytopen, ja heterotopen. Die **Makropolytopie** zeigt. Tab.

	Erythematodes dissem.	Periarteriitis nodosa	Hypersensitiv. Angiitis
Muskel- u. Nervenschmerzen		50%	
Gelenkschmerzen	72%		
Endokarditis od. Serositis	84%		
Koronariitis		70%	45%
Hypertonie		81%	10%
Nierenstörungen	75%	75%	
Hodenschädigung		19%	
Blutungen		14%	20%
Infarkte		50%	
Leibschmerzen		50%	20%
Exantheme	60%		40%
Anämien	40%	70%	50%

Was die Polytopie im mikroskopischen und humoralen Bereich betrifft, so sieht der Histologe — schon an bioptischem Material — die Drahtschlingenveränderungen der Glomerulumkapillaren (wire-loop) und die als eine Art „Riesen-LE-Phänomene" aufzufassenden Haemotoxylinbodies. Der Haematologe weist den LE-Faktor im Bereich der Globuline des Serums, den sehr hohen γ-Globulingehalt und das LE-Phänomen (Phagozytose denaturierter Kernsubstanz) im Ansatz aus Leukozyten irgendwelcher Art und Patientenserum nach, und er erinnert sich der seltsamen Tatsache, daß im Rahmen der Immundysproteinaemie auch biologisch-falsch-positive Luesreaktionen (außer dem Nelsontest u. ä.) vorkommen.

Nach *Miller, Brodey* und *Hill* kam biologisch-falsch-positive WaR (BFP) 594mal vor; 120 Fälle hatten Allgemeinkrankheiten (Systemie diseases), und zwar 12 Fälle sicheren und 7 Fälle möglichen Erythematodes generalisatus, 11 Fälle Lebererkrankungen (7 Zirrhosen, 2 Virushepatitis, 1 Verschlußikterus, 1 Amöbenhepatitis), 4 Fälle Tbk, 4 Fälle möglicherweise multiple Sklerose, 2 Fälle Periarteriitis nodosa, 9 Fälle alte rheumatische Herzveränderungen, 9 Fälle primär-chronische und 7 Fälle andere Gelenkerkrankungen, 3 Fälle Diabetes mellitus (2mal mit Herzinfarkt, 1mal mit diskoidem Erythematodes). BFP kam nur je einmal bei weiblichen Fällen von kongenitaler haemolytischer Anaemie, Kryoglobulinaemie, Periar-

teriitis nodosa, lymphatischer Leukaemie, infektiöser Mononukleose, Pemphigus, Histoplasmose, Glomerulonephritis, posttoxischem Gehirnschaden postenzephalitischem Parkinsonismus, Meningeom, retrobulbärer Neuritis, Subarachnoidalblutung, „paraaortic mass", Morbus Addison vor und je einmal bei männlichen Kranken mit Periarteriitis nodosa, Perniziosa, haemolytischer Anaemie mit Kälteagglutinien, okulo-kutanem Vogt-Koyanagi-Syndrom, Perikardobliteration, metastasierender Korzinomatose und Schädigung des distalen motorischen Neurons.

Da ED ein zu 90% gynaekotropes Leiden ist, ist nicht nur interessant, daß 90 Frauen mit falschpositiver WaR nur 30 Männer gegenüberstehen, sondern auch, daß 39 von 47 (im weitesten Sinne) möglichen ED-Fällen mit BFP — WaR weiblich waren.

Fehldiagnosen sind auch zeit- und modeabhängig. Im außergewöhnlichen Fall ist man zur außergewöhnlichen Modediagnose bereiter. Auch wir haben in zwei Fällen die Fehldiagnose L.E.D. gestellt:

1. Fehldiagnose: Kollagenose; posttraumatische Wirbelkompression (nach Rodelunfall), bei einer 57jährigen Oberstudienrätin.	statt: in die Wirbelsäule (11. u. 12. BWD) metastasierende neurogene Geschwulst der rechten Niere. Cholangiolitische Hepatitis. Chron. Pyelitis. Dilatation der Herzhöhlen. Katarrhalische Proktitis mit Schleimhautnekrosen, Milzhyperplasie. Erweichungszysten im Stammhirn.
2. Fehldiagnose: Kollagenose	statt: metastasierendes Bronchial-Ca.

30j. Ehefrau. Bei Kriegsende 1945 vergewaltigt. Behandlung wegen Geschlechtskrankheiten. 1957 Tonsillitis. Nebenhöhlenaffektion. Netzhautablösung beiderseits. Herdbeseitigung. Verschlechterung. Drüsenschwellung am Hals links. Pleuritis exsudat. links (Tbk u. Rheumatismus nicht zu sichern). Während einer Behandlung mit Isonicotinsäurehydracid (INH) Beinvenenthrombose links. Heftige Oberbauchschmerzen links. Resistenz in der Milzgegend. Beinvenenthrombose rechts. Doppelseitiger Pleuraerguß. Zweimal Lungenembolie, letzte tödlich. Patholgisch-anatomisch stark metastasierendes Bronchialkarzinom, aber keine Knochen-, keine Hirn-, keine Nebennierenmetastasen.

Die **Periarteriitis nodosa**-Gruppe, die nach *Max Bürger* schon immer eine Fundgrube für Fehldiagnosen war, stellt heute einen Tummelplatz nach beiden Richtungen dar: Es werden zwar in 50% zutreffende, d. h. viel mehr richtige, es werden aber auch eine absolut größere Zahl nichtzutreffender P.n.-Diagnosen gestellt.

Die Diagnose gründet sich oft auf einen am bioptischen Material erhobenen als Peri- oder Panarteriitis bezeichneten histologischen Befund. Dazu ist zu sagen, daß rein histologisch leider gar keine saubere Trennung in Hypersensivitätsangiitis, in Periarteriitis nodosa, in Erythematodes-Angiitis, in rheumatische, manchmal sogar luische und tuberkulöse Angiitis (alles nekrotisierende Angiitiden!) gemacht werden kann. Dem Kliniker wäre sie aber in gemeinsamer Arbeit unter Berücksichtigung der Anamnese, der Rheumareaktionen, des E-Phänomens, der Elektrophorese, des klinischen Verlaufs, serologischer Versuche u. a. mehr möglich. Daraus resultiert eine unverhältnismäßig hohe „Heilungsziffer" von „Periarteriitis nodosa". Man muß sich bei der Diagnostik so bunter, heterotoper Krankheitsbilder aus dem Kollagenosebereich bewußt bleiben, daß der Rahmen sehr verschieden eng oder weit gefaßt wird. Morbus (?) Felty als sicher rheumatisches Leiden, Sjögren-Syndrom als mögliches Anfangsbild von E.D., E.D. selbst, Dermatomyositis, rheumatisches Fieber, Serumkrankheit und Allergien „vom Serumkrankheitstyp" können alle an den verschiedensten Stellen ganz ähnliche, in falscher Verallgemeinerung mit „P.n." bezeichnete Gefäßveränderungen machen, Erythema nodosum (und Erythema indurativum?) auch an örtlich umschriebener Stelle der Unterextremitäten, ohne daß eine P.n. vorliegt. Die histologische Diagnose P.n. aus einem Wurmfortsatz oder vom Grunde eines Magengeschwürs bedeutet für die Krankheit Periarteriitis nodosa mit chlorotischem Marasmus, steigendem Blutdruck, schmerzhafter Polyviszeritis, (bes. Gallenblase), Milz-, Nieren-, Herzbefall mit Infarzierung, Polyneuritis durch granulierende Angiitis der Nervenscheidengefäße, Eosinophilie so gut wie nichts. Auch in der Milz und vor allem der Niere ist bei maligner Sklerose oder am isolierten „wegen chirurgischen Hochdrucks" operativ entfernten Organ große Vorsicht geboten. *Volhards* maligne Sklerose hat — wie *Schürmann* nachwies — einen Verteilungstyp fibrinoid-nekrotischer Arterienprozesse in den verschiedensten Eingeweiden, der der echten *Kussmaul-Meier-Gruber*schen Periarteriitis nodosa sehr ähnlich ist.

Neben dem arteriellen System spielt in der differentialdiagnostischen Aufklärung bunter Krankheitsbilder auch die Betrachtung der Venen als Teile eines „Systems" eine gewisse Rolle, z. B. als Quelle von Komplikationen bei status varicosus. Bei **Thrombophlebitis migrans** denke man zuerst an die Fernwirkung eines malignen Tumors (vorzugsweise Pankreas, Bronchus), dann an eine rheumatische, luische, tuberkulöse Affektion, schließlich an die von *Siguier* ebenfalls in den Rang einer Starkrankheit erhobene septicémie veineuse subaigue de Vaquez oder Krankheit der rezidivierenden Thrombosen. Wie unscharf aber die Trennung in Gefäßsystemabschnitte ist, zeigt einerseits die P.n., die eine Panangiitis im umfassendsten Sinne ist und als solche auch das Venensystem mitbefallen kann, andererseits die Thromboarteriitis obliterans Winiwarter-Buerger, bei der ein Mitbefall der Venen, ja sogar Beginn als Thrombophlebitis migrans vorkommt. — Am **Kapillarsystem** können wir genetisch bedingte (Morbus Osler-Teleangiectasia generalisata — sowie die von Hippel-Lindausche Angiomatosis) und erworbene Systemaffektionen trennen (z. B. das Quinckesche Ödem, die Purpura Schoenlein-Henoch mit besonderer Polytopie an Darm, Gelenken, Niere).

Man könnte hier auch das in das Kapillarsystem sezernierende Gelbe-Zellen-Organ *Feyrter* nennen; sein benigner Hyperfunktionalismus ist die chronische Enteropathie von *Bohn und Feyrter;* seine tumorhafte Wucherung in Form der Karzinoide kann maligne entarten, in die Leber metastasieren und bei Inkreteinschwemmung in die Blutbahn systemhafte Gefäßreaktionen auslösen: erhebliche vasomotorische Wallungen (flushes) mit nachfolgender Urinausscheidung von Oxyindolessigsäure, schwere Durchfälle, Endokardverdickung, Pulmonal- und Trikuspidalstenose: Cassidy-Scholte-Syndrom, eine echte Heterotopie.

Das lymphatische System müßte man im Rahmen polytoper Krankheitsbetrachtung in das Lymphgefäßsystem und in das Lymphknotensystem unterteilen. *Curtius* erklärt sowohl den Lymphatismus als auch den Status thymico-lymphaticus, der so gern zur Erklärung von Abweichungen im klinischen Bilde oder Verlauf herangezogen wurde, für heute unhaltbar. Bei den Erkrankungen des Lymphknotensystems sind Morbus Hodgkin-Sternberg-Paltauf — wie Morbus Boeck-Besnier-Schaumann Musterbeispiele polytoper Krankheiten (s. Liste). Auch das Felty-Syndrom mit seinen generalisierten Lymphknotenschwellungen (Kubitaldrüsen!) darf hier wegen seiner Symptommannigfaltigkeit genannt werden. Unter den akut infektiösen „lymphotropen" Krankheiten mit Polytopie spielt die infektiöse Mononukleose, das Pfeiffersche Drüsenfieber, eine besonders wichtige Rolle wegen proteusartiger Vielheit der Lokalisation und klinischen Ausdrucksmöglichkeit: Leber (Ikterus), Meningen (Hyperaesthesie), Milz (Ruptur!), Niere (interstitielle Nephritis) im Makrobereich, zytologische Vielgestalt im Mikrobereich und dazu auch immunserologische Polytopie (heterophile Antikörper, falschpositive Luesreaktionen, verschiedene Agglutinine).

Bei aller Kritik, die dem **„Systemdenken"** wegen der unterschiedlichen Valenz der genetischen, histologischen und funktionellen Systeme entgegengebracht werden kann, ist es doch für die praktische Differentialdiagnostik von ungleich größerer Bedeutung als das „Keimblattdenken". Ein Blick auf das Gebiet der haematologischen oder neurologischen Erkrankungen zeigt das. Hier wie dort gibt es isolierte, systematische „Strang"-erkrankungen und es gibt Strang- bzw. Systemkoppelungen, etwa bei den Überproduktionspanmyelosen oder den Defektpanmyelopathien. Manche akute Leukose (Fall Ruof.) fängt als Megaloblastose an, manche chronische oder osteomyelosklerotische Leukose als Polyzythaemie. Eine solche sah ich phasenweise vom erythrämischen über ein thrombozytotisches

in ein gewöhnlich chronisch-myeloisches Stadium übergehen. (Phasenwechsel.) Bei den Immunhaemozytopathien gibt es monosystematische und polysystematische Autoaggressionskrankheiten. Unter den Koagulopathien spielen sich unter der ziemlich einheitlichen Maske der haemorrhagischen Diathese polytope Gerinnungsfaktorenstörungen ab. Die thrombozytopenischen und angiopathischen Blutungsübel machen Spontanblutungen, die koagulopathischen nur post-(mikro-) traumatische Blutungen.

Löffler und Kartagener sprachen von Kommando- und Parenchymorganen. Haematologische Differentialdiagnostik sub specie eines hierarchisch geordneten Systems von Kommando-, Steuerungs-, Vermittlungs- und Ausführungsorganen erweist sich als durchaus brauchbar *(Bock)*. Ähnliche Ranganterschiede bestehen im Endokrinium (z. B. Hypophysen-Nebennierenachse).

Heute weiß man, daß im Dienste der Homoeostase Reglersysteme herrschen (Kreislauf, Endokrinium, Wasserhaushalt) mit Fühlern und Rückkopplung *(Wagner)*. Auch auf dieser Ebene wäre es reizvoll, polytope und heterotope Systemstörungen zu untersuchen.

Unter den Fehldiagnosen auf dem Gebiete erworbener polytoper Krankheiten spielen die blastomatösen Erkrankungen eine große Rolle, wie auch die obigen zwei Fehldiagnosen bereits zeigen, vorzugsweise dann, wenn noch unterhalb des Karzinomalters Stehende befallen werden, abnorme haematogene oder lymphogene Metastasierung eintritt und histologisch abnorme Primärtumoren vorliegen (Chorionepitheliom, Neurinom, Seminom, Melanoblastom — Thormälenprobe im Urin positiv [aber nicht immer] — Retikulosarkom) oder aber eine Echinokokkose, bei der Leber-, Nieren-, Lungen-, Gehirnbefall mit Kachexie ein durchaus karzinomähnliches Bild verursachen können; allerdings ist beim Echinokokkus der Leber fast stets eine Milzvergrößerung vorhanden, die bei Malignomen — außer Retikulo- und Lymphosarkomatose fehlt. Die Eosinophilie ist ein trügerisches Zeichen: Sie kann bei Echinokokkus fehlen und bei malignen Tumoren, vor allem wenn diese in die Leber oder Muskulatur metastasieren, vorhanden sein.

Über die Arten und Wege der Tumormetastasierung ist bei *Walther* nachzulesen. Bei jungen Menschen wird zuwenig an Karzinom gedacht, die Fehldiagnosen oder Vermutungsdiagnosen lauten meist auf metastasierende Sepsis, oft mit besonders schwer züchtbaren Keimen: Aktinomykose, Oidiomykose, Blastomykose, auf Endocarditis lenta oder irgendwie haematogen ausgebreitete Tuberkulose, vielleicht auch auf Boeck oder auf ein Gefäßleiden wie P.n., Amyloidose, Paramyloidose, Lues.

Andererseits wird bei älteren Menschen oft fälschlich Tumormetastasierung angenommen, wo nur eine ausgebreitete Arteriosklerose, eine End- oder Thrombangiitis obliterans vorliegt oder eine Gefäßlues.

Beispiel: 56j. Frau, Magenkarzinom mit Gehirnmetastasierung, makroplane Anaemie	statt richtig: Alte Magenulkusnarbe, Achylia gastrica totalis, makroplane Anaemie bei primär chronischer Polyarthritis. 2 Erweichungsherde in Pons und Cerebellum. Angiom im Scheitelbein.

Ein ubiquitäres System, das uns manchmal Fehldiagnosen oder zumindest differentialdiagnostische Schwierigkeiten einbringt, ist das **retikulo-endotheliale System** — neuerdings oft als retikulo-histiozytäres oder lymphoretikuläres System betrachtet. Durch seine innige räumliche Koppelung mit dem Lymphknotensystem, durch seine organartige Einbettung in ein anderes Organ wie Milz oder Leber oder Knochenmark schwanken wir oft, ob wir ein Retikulo-(oder Lympho-)sarkom, eine Mykosis fungoides, eine maligne oder benigne Granulomatose oder eine Retikulose annehmen sollen. Probeexzisionen oder Leber-Milzbiopsien schaffen meist Klarheit; im Falle der **Hodgkin'schen Lymphogranulomatose** helfen diagnostisch auch der Schmerz nach Alkoholprobetrunk, das undulierende Fieber, das Hautjucken, die Elektrophorese *(Wildhack)*, die Diazoreaktion im Urin und manchmal auch eine Eosinophilie. In keinem Falle vergesse man einen Therapieversuch mit einem Breitbandantibiotikum, bevor man sich bei mangelhaft gesicherter Diagnose zu differenter Therapie mit Röntgenstrahlen, Zytostatika oder Predniso(lo)n entschließt. Auch Lymphogranulomatose kann statt blastomatöser Tumoraussaat angenommen werden:

Beispiel: 56j. Frau Grü. Fehldiagnose: Lymphogranulomatose, Diabetes mellitus, alte Taboparalyse, venöse Einflußstauung.	statt richtiger Diagnose: Metastasierendes Pankreasschwanzkarzinom, Jugularisthrombose.

Unter den polytopen Krankheitsbildern, die uns die Neuzeit in steigendem Maße beschert, sind 1. die **Folgen der Allergisierung** in erster Linie zu nennen. Unabhängig von der Höhe der Dosis wirkt die Droge, das Pharmakon o. ä. so umstimmend auf den Gesamtorganismus, daß er der Schädigung nicht mehr in der einen „Farbe" der Intoxikation, sondern in der spektralen Buntheit des Prismas Ausdruck gibt: Als Entzündung von Haut und Schleimhaut, als Gefäß- oder Herzerkrankung, als Leber- oder Nierenschaden, in einfacheren Fällen vielleicht nur als Arzneifieber oder Arzneiexanthem, mitunter auch als Blutschädigung. Das Bild fieberhafter Infektionskrankheiten kann imitiert werden. Man muß daran denken. Auch auf Antibiotika gibt es alle Arten von Allergie, bis zum Serumkrankheitstypus. Selbst auf Antiallergika (Antihistaminika) kann man allergisch reagieren, wiederum mit dem gesamten Spektralbereich der Allergosen.

Ein zweites „handicap" stellt die Cortisontherapie dar, auch wenn sie mit dem einfacher zu handhabenden Predniso(lo)n geschieht. Sie ist eine ebenso zudeckende wie enthüllende und milieuumgestaltende Therapie. Fieber, Entzündung, Intoxikations- und Allergiesymptome werden bis zur Unkenntlichkeit abgeschwächt, subjektives Wohlgefühl erzeugt — und zugleich werden die Ausbreitung von Infektionen, die Geschwürsbildung und die Perforation begünstigt, deren klinische Symptomatik aber völlig maskiert. Der Boden wird verändert, eine völlig neue Landschaft trügerischer Gesundheit kann entstehen.

Auf diese Fragen bin ich in einem Aufsatz „Zur Klinik der Therapieschäden" in der Dtsch. med. Wschr. eingegangen.

Wenn wir einem polytopen oder gar heterotopen Krankheitsbild gegenüberstehen, müssen wir uns stets auch fragen, ob vielleicht eine Kombination zweier oder mehrerer Krankheiten vorliegt, sei es rein zufällig oder als zu erwartende Pfropfung oder als (begründete oder wenigstens statistisch erwiesene) Syntropie.

Ist das Auftreten einer Virushepatitis beim Diabetiker unter Insulintherapie nur die Folge einer stärkeren Exposition, weil „zufällig" mehr Injektionen gemacht wurden als beim nichtdiabetischen, etwa ulkuskranken Bettnachbar oder ist eine Syntropie zwischen diabetischer Fettleber, allgemeiner diabetischer Infektionsbereitschaft (bzw. mangelnder Infektwiderstandskraft) und spezieller Hepatitisvirushaftung vorhanden?

In der Zeit eines modernen, mit dem Namen **Hospitalismus** schlecht bezeichneten Krankheitsgeschehens wird man mit mehreren ähnlichen Problemen aufwarten können.

Seit *von Pfaundler* ist über die Syntropie von Krankheiten, insbesondere von Infektionskrankheiten viel gearbeitet worden (s. *Höring*). Syntropie reicht weit bis in die Bereiche der Psychosomatik und ist sogar beim Unfallgeschehen nicht ausgeschaltet. Die biographische Medizin wird unser Wissen von der Syntropie erheblich vermehren, auch oder gerade in den Bereichen, die heute in der klinischen Medizin zu schlecht wegkommen.

Hegglin, der sich ebenfalls in seinem vorzüglichen Lehrbuch der Differentialdiagnostik mit der Syntropie befaßt, macht auch auf das Gegenteil von Syntropie aufmerksam: auf Krankheiten, die sich gegenseitig ausschließen. Er nennt Ulcus ven-

triculi und Gicht, Chondrodystrophie und Gelenk- oder Knochentbk; er meint auch, daß Ulkuskrankheit und Cholelithiasis (nicht Dyskinesie der Gallenwege, die dabei sogar häufig sei) einander ausschlössen. Auf diesem Gebiet ist durch statistische Auswertung noch eine Bereicherung unserer Kenntnisse erforderlich.

Literaturverzeichnis: Benninghoff, A.: 1. Verh. Anat. Ges. 1938, Gustav Fischer, Jena 1939. 2. Morpholog. Jahrbuch 65 (1930). 3. Dtsch. med. Wschr. 39 (1938), S. 1377. — Bittorf, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 28 (1905). — Bogaert. L. van: Zit. n. Eckhardt-Ostertag in Curtius Handb. d. inn. Med., Bd. 6 (1954), Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg. — Bock, H. E.: 1. Strahlentherapie 91 (1953), 1, S. 46. 2. Dtsch. med. Wschr. 45 (1957), S. 1889. Dtsch. med. Wschr. 47 (1957), S. 1981. — Bock, H. E. u. Zipp, H.: Ärztl. Wschr. 10 (1955), S. 593. — Bock, H. E., Waller, H. D., Löhr, G. W. u. Karges, O.: 1) Klin. Wschr. 2: 56 (1958); Klin. Wschr. 4: 151 (1958). — Bock, H. E. u. Eggstein, M.: unveröffentlicht. — Bogdonoff, M. D. u. Mitarbeiter: Amer. J. Med. (1956), S. 583. — Bertalanffy, L. van: Theor. Biologie, Gebr. Bornträger, Berlin (1932). — Bürger, M.: Klin. Fehldiagnosen, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1953). — Curtius, F.: 1. Handb. d. inn. Med., 6. Bd., 1. Teil, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1954), 1-337. 2. Schlesw.-Holst. Ärzteblatt 6 (1950). 3. Fortschr. Med. 24 (1957), S. 653. — Feyrter, F.: Dtsch. med. Wschr. 27 (1956), S. 1073. — Damshek, W.: J. Amer. med. Ass. 165 (1957), S. 28. — Fanconi, G.: Vhdl. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1955), S. 204. — Hanhart, E.: 1. Helvet, Paediat. Acta 3, 2 (1948), S. 113. 2. Period. Mitt. Lebensvers. Med. — Heni, F.: Klin. Wschr. (1951), 5/6, S. 75. — Hebel, R.: Z. Laryng., Rhinol. (1952), 2, S. 83. — Heidenhain, M.: Z. Anat. u. Entwickl.Gesch. 90 (1929). — Hienz, H. A.: Dtsch. med. Wschr. 47 (1957), S. 1986. — Hegglin, R.: Differentialdiagnostik inn. Krankh., Thieme-Verlag Stuttgart, 5. Aufl. (1957). — Höring, F. O.: Klin. Infektionslehre, Springer-Verl. Berlin, Göttingen, Heidelberg (1948). — Holzer H.: Medizinische (1956), S. 576. — Jores, A.: Der Mensch u. s. Krankheit, Ernst-Klett-Verlag, Stuttgart (1956). — Kosenow, W. u. Schönenberg, H.: Klin. Wschr. (1956), 1/2, S. 53. — Kühnau, I.: Klin. d. Gegenw. von Cobet, Gutzeit, Bock, Bd. 7, Urban-Schwarzenberg, München. — Klemperer, P., N. Y. Acad. Med. 10 (1947), S. 581. — Leiber, B. u. Olbrich, G.: Wörterbuch d. klin. Syndrome, Urban u. Schwarzenberg, München (1957). — Löhr, G. W.: Klin. Wschr. (1957), S. 1163. — Löhr, G. W., Waller, H. D., Karges, O.: Klin. Wschr. 17 (1957), S. 871. — Löffler, W. u. Kartagener, M.: Schweiz. med. Wschr. (1950), 3, S. 49. — Miescher, P. u. Vorlaender, K. O.: Immunpath. i. Klin. u. Forschung, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957). — Miller, J. L., Brodey, M. u. Hill, J. H.: J. Amer. med. Ass. 164 (1957), S. 1461. — Nathan, H.: Sepsisausbreitung: Virchow's Arch. path. Anat. 281 (1931), S. 430. — Overzier, C. u. Linden, H.: Gynäkologia 142 (1956), S. 215. — Pauling, L. Stano, H. A., Singer, S. J. u. Wells, I. C.: Science 110 (1949), S. 543; Science 111 (1950), S. 459. — Pfaundler, M. von: Biol. Allgem. Probl. d. Med., Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1947). — Philipp, E.: 1. Med. Welt (1951), S. 1269. 2. Dtsch. med. Wschr. (1952), S. 1209. 3. Geburtshilfe u. Frauenheilk. (1951), 3, S. 193. 4. Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 4, 129. — Seyderhelm, R.: Erg. inn. Med. 21 (1922), S. 301. — Siguier, F.: Maladies vedettes, Masson & Cie, Paris (1957). — Schaffer, K.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 83 (1925). — Schettler, G. u. Klink, E.: Ärztl. Wschr. (1949), H. 13/14. — Schürmann u. Mc. Mahon: Virchow's Arch. path. Anat. 291 (1933). — Wagner, R.: Probleme und Beispiele biologischer Regelung, Stuttgart (1954). — Waller, H. D., Löhr, G. W., Tabatabai, M.: Klin. Wschr. 35 (1957), S. 1022. — Walther, H. E.: Krebsmetastasen, Benno Schwabe u. Co., Basel (1948). — Wildhack, R.: Münch. med. Wschr. 97 (1955), S. 662.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. E. Bock, Med. Univ.-Klinik, Marburg a. d. Lahn.

DK 616 - 079.4

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Nil nocere: Der Nadelfremdkörper im Gesäß

von E. SEIFERT

Zusammenfassung: Im häuslichen Unfallgeschehen ist das Eindringen einer Nadel ins Gesäß nicht selten. Denn z. B. jede Nähnadel, die leichtsinnigerweise auf einem Polstermöbel liegen- oder im Kissen steckengeblieben war, kann dem sich an dieser Stelle Hinsetzenden zum Verhängnis werden. Selten schaut die Nadel noch aus der Stichwunde; Stecknadeln wären also in diesem Unfallgeschehen noch ein Glücksfall. War es aber eine mit Faden bewehrte Nähnadel, so ist es — wichtigster Gesichtspunkt im Sinne des Nil nocere — ein unverzeihlicher Fehler, durch Zug am Fadenende den Fremdkörper entfernen zu wollen. Auf eben dieses Nocere und einige weitere beim Entfernungsversuch übliche Fehler wird hingewiesen.

Summary: It often happens in the home that a needle penetrates a person's buttock. Every sewing-needle which by negligence happens to be left behind on upholstered furniture, or which happens to be sticking into a cushion may result in disastrous consequences. The needle seldom obtrudes out of the puncture wound. In such cases it would be better if the needle were a pin. If a thread was attached to it, it would be an unforgivable mistake to try to remove the needle by pulling on the end of the thread. This is a very important point in the sense of "nil nocere". This "nocere" and other such mistakes are referred to.

Im Arbeitsgebiet des praktischen Arztes spielt die kleine Fremdkörperchirurgie eine anerkannte Rolle. Allerdings soll im folgenden nur ein besonderes, nicht sehr seltenes Schadensereignis herausgehoben werden; und zwar deshalb, weil es in mehrfacher Richtung Anlaß gibt, dem Nil nocere zu dienen.

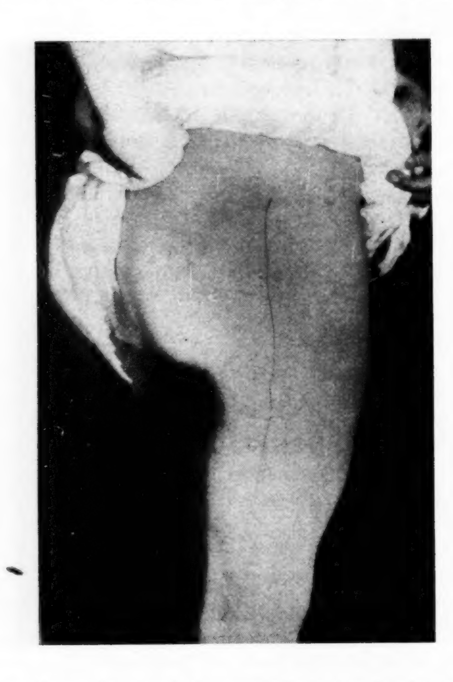
Ein Mensch, alt oder jung, dick oder dünn, schwer oder leicht, auf alle Fälle ahnungslos, setzt sich mit mehr oder weniger Schwung auf ein Polstermöbelstück oder Sitzkissen. Doch im selben Augenblick fährt er auf, zornig-stumm oder auch Schreckenslaut gebend, weil er in seinem Hinterteil einen wahrhaft stechenden Schmerz empfand. Auch nach dem Aufspringen tut's noch weh; ja, jede größere Bewegung und jeder Schritt verstärkt den Schmerz an der bewußten Stelle. Andere müssen nachschauen. Ein Glück, wenn die besorgten Angehörigen oder Freunde feststellen, daß es nur eine Stecknadel war, die man an ihrem Kopf, je dicker um so leichter, packen kann. Ganz anders jedoch die Sachlage, wenn die Nachschau gewissermaßen das Bild eines „g e s c h w ä n z t e n M e n s c h e n" enthüllt, d. h. an einer sonst glatten Stelle der menschlichen Sitzfläche schaut ein Faden heraus (s. Abb.) und flattert sozusagen im Winde. Vielleicht ist auch eben noch ein Restchen der dazugehörigen Nähnadel erkennbar. Der Beherzteste der Umstehenden möchte versuchen, den Schaden mit „Bordmitteln" zu beheben, d. h. Nadel und Faden durch Ziehen am letzteren zu entfernen. Doch es zeigt sich sofort: es tut jedes leichte Zupfen schon weh, der Verletzte wehrt sich, und die Nadel gibt nicht nach. Allseits entscheidet man sich: so geht es nicht. Außerdem schreit das verletzte Kind immer heftiger, der Erwachsene kommt ins Schelten oder verliert sich in planlosem Angstausbruch — so lächerlich die Umstände für die Unbeteiligten, so groß doch die Erregung auf allen Seiten.

Der Arzt erscheint. Wenn durch Erfahrung vertraut mit dem besonderen Tatbestand der Verletzung, weiß er um das dem Nil nocere entsprechende Verhalten bei seiner Hilfeleistung. Denn „nocere" wäre: am heraushängenden Faden kräftig ziehen in der allerdings grundlosen Hoffnung, daß der schlimmere der beiden Fremdkörper, d. h. die inzwischen endgültig der Sicht entschwundene Nadel, dem Zug des Fadens zwangsläufig folgen werde. Das Gegenteil ist der Fall. Z w a n g s l ä u f i g ist jetzt vielmehr, daß d e r F a d e n , falls von einer der im Haushalt üblichen Sorten, a b r e i ß t. Nun ist guter Rat teuer. Sicher auf jeden Fall ist, daß auch die Nadel, und vor allem sie, heraus muß. Könnte sie doch, kein Zweifel, sich allein überlassen, allerlei mechanischen Schaden im Gewebe, dem umfänglichsten der gesamten Körperbedeckung, anrichten. In der Tat, je mehr Bewegungen und Schritte, um so leichter wird die in die Gesäßmuskulatur gelangte oder noch eindringende Nadel ihren ursprünglichen Ort verlassen, wird sich in größere Tiefe verlieren, wird wohl auch ihre Richtung ändern, könnte an den N. ischiadicus gelangen oder mit der Zeit (d. h. mit den Bewegungen) sogar in den Beckenraum geraten. Aber abge-

sehen hiervon denkt der Arzt auch jetzt schon an die Infektionsgefahr. Am Gesäß beurteilt er sie als besonders groß, zumal durch die Anwesenheit der Anaerobier auf der Hautoberfläche; die Möglichkeit der Wundstarrkrampfinfektion, ja auch des Gasbrands darf hier nicht außer acht gelassen werden.

Nur das Messer kann gründliche Abhilfe schaffen. Aber natürlich ist es im Augenblick noch gar nicht zur Hand, geschweige denn sonst alles notwendig ärztliche Handwerkszeug. Infolgedessen heißt es: Ohne Zeitverlust und vor allen Dingen unter geringstmöglichen Schrittbewegungen muß der Verletzte in die ärztliche Sprechstunde oder zum Chirurgen oder — noch richtiger — ins Krankenhaus gebracht werden.

Wir übergehen jetzt alles Danebenliegende, wie die Frage der Schmerzbetäubung, die Gesichtspunkte der Antisepsis und,



für den weiteren Verlauf, der etwaigen Antibiotik. Im Operationssaal und auf dem Operationstisch ist jetzt die erste Hauptsache: Die *Bewegungslage im Gesäßbereich* (*Hüftgelenke*) entsprechend jener einnehmen zu lassen, wie sie für den Augenblick des Nadeleinstichs nachträglich zu vermuten ist. Die zweite Hauptsache ist: Nicht auf die sichtbare Stichwunde *einschneiden* — auch ein „nocere" wäre das —, sondern *besser daneben*; u. U. beidseits je ein der Glutäusfaserung gleichlaufender Schnitt, je 1—2 cm entfernt vom Einstich. Auf jeden Fall geht man nach dem Hautschnitt, *schräg zum geschätzten Nadelstichkanal vordringend*, in die Tiefe; und dies nicht zu zaghaft. Vernünftiges Hakenhalten kann entscheidend für den raschen Erfolg sein. Immer bedenken, wie viele Glutäuskontraktionen usw. in der Zeit seit dem Einstich geschehen sein mögen — gleichfalls ein „nocere" —, wie weit mögen sie die Nadel von der Hautoberfläche weg oder nach den Seiten hin verschoben haben? Das alles ist unbekannt und unberechenbar. Der Eingriff kann also schnell und erfolgreich beendet werden, er kann sich aber — ebenso begreiflich — auch schwierig und blutreich gestalten. Infolgedessen versehe man sich mit geübter Assistenz. Was besonders zu fordern ist, möglichste *Gewebeschonung* beim Fahnden nach dem Fremdkörper, wird leider häufig vermißt — auch ein gewichtiges „nocere". Keinesfalls darf am Schluß die Fett- und Muskelwunde ein geradezu zerfetztes Bild bieten (Hakenzug!). Dies schon deshalb, weil in einem solchen Endzustand gerade die Gesäßweichteile den günstigsten Boden für eine Gasinfektion abgeben würden.

Manchmal, z. B. bei kurzen Nähnadeln, könnte es sich empfehlen, mittels der beiden oben erwähnten Paralleleinschnitte den Stichkanal als ganzes auszuschneiden. Geschieht dies bis in genügende Tiefe, so kann das ausgeschnittene Gewebsstück auf höchst einfache Weise die Nadel an den Tag bringen.

Sollte die Nadel aber wirklich verfehlt werden, so läßt sich unter den bisherigen einfachen Operationsverhältnissen das Geschick nur noch ausnahmsweise zwingen. Besser daher, *zur rechten Zeit* die Suche als erfolglos *einstellen*.

Wird also der Eingriff vorerst abgebrochen, dann verschließt man, falls einigermaßen sauber hatte gearbeitet werden können, die Wunde behelfsmäßig durch ein paar Hautnähte. Auf weitere Sicht geht die Planung dahin: Zeitlich unmittelbar anschließend Überweisung in eine chirurgische Krankenanstalt mit guter Röntgenabteilung, denn nur dort wird der Fremdkörper einigermaßen verläßlich vor oder bei der neuerlichen Operation geortet werden können. Auf all dies braucht im Augenblick nicht mehr eingegangen zu werden. Aber der Arzt muß den richtigen Rat zu geben wissen.

Sicher ist, daß im bisherigen Ablauf der Dinge mehrere „nocere" hatten vermieden werden sollen. Als das *Wichtigste*, das allen am ärztlichen Erlebnis Beteiligten eine Lehre erteilte, haben wir anzusehen: Wäre der heraushängende Faden in Ruhe gelassen worden und im Öhr der Nadel steckengeblieben, dann wäre es sicherlich ein Leichtes gewesen, diesem Wegweiser bei der oben beschriebenen Operationsweise zwar nicht unmittelbar zu folgen, aber ihn wenigstens bei der Anlage des Schrägschnitts entsprechend auszunützen; wir wären, wenn auch nicht im unmittelbaren Sichtbereich, so doch in loser Fühlung mit dem Nadelsitz geblieben. In zweiter Linie haben wir gesehen, daß es auch bei der blutigen Nadelsuche — wie es schließlich bei jeder Operation der Fall ist — eine Reihe weiterer Nocere-Gelegenheiten zu beachten gab.

Übrigens: War eine nicht mit Faden bewehrte Näh- oder Stopfnadel in die Gesäßweichteile gedrungen und überragt bei Ankunft des Arztes ihr Ende schon nicht mehr die Hautoberfläche, so gelten selbstverständlich dieselben Grundsätze für das Vorgehen bei der operativen Nadelentfernung, wie oben dargelegt.

Alles viel Worte um ein so einfach erscheinendes Schadensereignis von nur Punktgröße! Ihm *vorzubeugen* wäre aber noch einfacher als jede Operation. Doch dieses Vorbeugen als solches geht nicht den Arzt noch den Chirurgen noch den Röntgenologen an, sondern nur die *Hausfrau* und ihren Ordnungssinn: Nadeln aller Art weg von Polstermöbeln, Kissen und Betten (auch von Eßtischen)! Aber der praktische Arzt ist am ehesten und am wirksamsten in der Lage, dieses Vorbeugen zu fördern, nämlich durch mündliche Aufklärung jene eigentlich so selbstverständlichen Regeln hausfraulicher Ordnung ärztlich zu begründen im Kreis seiner Schützlinge.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Seifert, Würzburg, Keesburgstr. 45.

DK 616.748—003.62

AUSSPRACHE

Aus der Medizinischen Tierklinik der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. med. vet. *K. Ullrich*)

Stellungnahme zur Abhandlung „Das schmerzlose Töten von Versuchshunden, Katzen und Vögeln"

von K. ULLRICH

Zusammenfassung: Eine Methode, die die schmerzlose Tötung aller in medizinischen Experimenten verwendeten Versuchstiere in einheitlicher Weise gewährleisten würde, gibt es nicht. Die seinerzeit beschriebene intrapulmonale Injektion von Eunarcon ist wohl geeignet, ein Tier zu töten, ist aber immerhin nur ein Notbehelf. Zur Tötung von Hunden eignet sich am besten die intravenöse Injektion einer Barbitursäureverbindung in Überdosierung, der man eine gesättigte Lösung von Magnesiumchlorid oder Magnesiumsulfat folgen lassen kann. Bei Katzen gewährleistet die intraperitoneale Verabreichung von 20%igem Chloralhydrat einen reaktionslosen Tod. Bei Vögeln bzw. beim Geflügel erfolgt die Tötung durch Inhalation von Äther oder Chloroform in Überdosierung.

Summary: There is no uniform method which could guarantee the painless killing of test-animals used in medical experiments. The recently described method of killing animals by intrapulmonal injections of eunarcon is quite suitable for killing an animal, but is only a makeshift. The best method of killing dogs is an intravenous injection of an overdosage of a barbituric acid compound which may be followed by an injection of magnesium chloride or magnesium sulphate. The best method for cats is the intraperitoneal administration of a 20% solution of chloral hydrate which guarantees a death without reactions. Birds and poultry are best killed by inhalation of an overdosage of ether or chloroform.

Die Frage nach der schmerzlosen Tötung von Versuchstieren hat auch für die Humanmedizin große Bedeutung, da aus experimentellen wie auch aus tierschützlerischen Gründen die Tötung dieser Tiere immer wieder aktuell ist. Aus ethischen Gründen und auch deshalb, um die immer wieder anbrandenden Einwände der verschiedenen Tierschutzorganisationen zurückweisen zu können, ist es unerläßlich, Methoden zur Hand zu haben, die den Ausdruck „Euthanasie" in des Wortes wahrster Bedeutung rechtfertigen. Die 1958, Nr. 9, S. 352 der Münch. med. Wschr. wiedergegebene, seinerzeit von *Wittmer* beschriebene Methode rechtfertigt diese Forderung nur sehr bedingt. Zunächst sei betont, daß es überhaupt keine Methodik der schmerzlosen Tötung von Tieren gibt, die in gleicher Weise bei allen Tierarten durchführbar wäre. Gewiß ist die intrapulmonale Injektion von Eunarcon eine Methode, mit der man, wenn kein Haltepersonal zur Verfügung steht oder wenn man die Technik der intravenösen Injektion beim kleinen Haustier nicht beherrscht, das Tier töten kann. Selbstverständlich habe auch ich diese Methodik gleich nach ihrer Veröffentlichung in der tierärztlichen Fachpresse erprobt, halte sie jedoch nur für einen Notbehelf. Bekanntlich werden Barbituratverbindungen dadurch löslich gemacht, daß sie in ihr Natriumsalz übergeführt werden. Diese Natriumsalze haben natürlich einen verhältnismäßig hohen pH-Wert, der schon infolge seiner fehlenden Isoionie gar nicht in der Lage sein kann, das Parenchym, in das sie injiziert werden, reizlos zu lassen. In der Tat zeigen die Tiere eine Unruhe bei der Injektion, so daß sie gewisse, wenn auch in den Grenzen des Erträglichen bleibende Abwehrbewegungen durchaus zeigen. Das gilt besonders für Katzen. Für den Arbeitsbereich des ärztlichen Experimentators (Kliniken, Physiologie, Pharmakologie), dem sowohl Haltepersonal wie auch eine entsprechende Technik zur Verfügung steht, ist die primitive Methode der intrapulmonalen Verabreichung von Eunarcon nicht geeignet, ein Tier wirklich schmerzlos zu töten. Die intravenöse Injektion eines Barbiturats, gleich welcher Art, in entsprechender Überdosierung (in der Regel 0,9 ccm der Lösung pro kg Körpergewicht) ruft stets ohne Exzitation einen reaktionslosen Tod herbei. Will man, z. B. bei großen Tieren, eine gewisse Menge des Barbiturats einsparen, dann gibt man etwa nur die narkotische Dosis intravenös und sofort durch die noch liegende Nadel eine gesättigte Lösung von Magnesiumchlorid oder Magnesiumsulfat, die dann schlagartig durch Herzlähmung den reaktionslosen Tod des Tieres herbeiführt. Man kann auch durch intravenöse Injektion der Magnesiumlösungen allein eine Herzlähmung und damit den Tod herbeiführen, doch zeigen die Tiere im Moment des Todes einen krampfhaften Opisthotonus, der mindestens vom ästhetischen Standpunkt aus keinen guten Eindruck macht.

Für die schmerzlose Tötung der Katze gibt es übrigens eigentlich nur eine Methode, die in jedem Fall einen vollkommen reaktionslosen Tod herbeiführt, und das ist die intraperitoneale Injektion von 20 ccm einer 20%igen Lösung von Chloralhydrat. Bei Verwendung einer entsprechend dünnen Kanüle wird die Lösung, ohne daß das Tier festgehalten wird (es sitzt lediglich auf dem Schoß des Pflegers und macht keine Abwehrbewegungen) intraperitoneal injiziert. Da Katzen mitunter eine sehr stark gefüllte Blase haben, die sich bis etwa in die Nabelgegend erstrecken kann, überzeugt man sich vor jeder Injektion in die Bauchhöhle durch kurzes Aspirieren, ob man nicht in die Blase eingestochen hat. In letzterem Fall würde nämlich der Tod nicht oder nur sehr zögernd erfolgen. Wenn man außerdem die Lösung noch etwas anwärmt, so wird weder der Einstich noch die Injektion in die Bauchhöhle auch nur mit der geringsten Abwehrbewegung beantwortet. Das Tier bleibt dann auf dem Schoß der Pflegeperson sitzen und löscht dort etwa binnen 15 Minuten aus oder kann in seinen Käfig gebracht werden und stirbt auch dort einen vollkommen reaktionslosen Tod. Alle anderen Methoden, so z. B. auch die Tötung durch Zuführung eines Inhalationsnarkotikums in Überdosierung im geschlossenen Raum (Glasglocke u. ä.) sind mit einer unvermeidbaren Exzitation verbunden und verdienen die Bezeichnung Euthanasie nicht. Außerdem sind sie wesentlich teurer.

Die Tötung von Vögeln wird durch Inhalation von Äther oder noch besser von Chloroform herbeigeführt, wobei uns eine anatomische Besonderheit der Vögel zugutekommt, nämlich der Luftsack. Die Lunge der Vögel ist mit einem Luftsacksystem verbunden, so daß bereits nach wenigen Atemzügen eine Anreicherung von Chloroform- bzw. Ätherdämpfen nicht nur in der Lunge, sondern auch in den ausgedehnten Luftsäcken erfolgt, die binnen allerkürzester Zeit zu einer tödlichen Atmungslähmung der Tiere führen. Man hält dabei den Vogel zweckmäßigerweise in der Hand und appliziert mittels eines an den Schnabel gehaltenen Wattebausches die Chloroform- bzw. Ätherdämpfe. Bei größeren Vögeln (Hausgeflügel) ist natürlich die intravenöse Injektion eines Barbiturats, ähnlich wie beim Hund durchaus durchführbar, jedoch in der Regel wohl zu entbehren.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. vet. K. Ullrich, Med. Univ.-Tierklinik, München 22, Veterinärstr. 13.

DK 614.22

FRAGEKASTEN

Frage 60: Als praktischer Arzt habe ich mir angewöhnt, alle Fingerverletzungen, Panaritien usw., sofern sie nicht ganz harmlos sind (z. B. Panaritium cut., Pan. subung., Rißwunden der Haut ohne Sehnenbeteiligung u. a.), fachchirurgischer Behandlung zu überweisen, da dies nach meiner Literaturkenntnis auch dringend erforderlich ist, um beste Ergebnisse zu erzielen. Gerade aus Krankenhäusern berichten die Pat. immer wieder, daß die jüngeren Assistenzärzte usw. sehr unwillig darüber sind und über die „Faulheit" der Praktiker schimpfen. Ist meine Einstellung richtig, oder soll man alles versuchen in der Praxis zu machen? Ergebnis: Funktionell oft schlechte Heilung durch mangelnde große Erfahrung usw.

Antwort: Die erfolgreiche **Behandlung eines Panaritiums** hängt zu zwei Dritteln von der richtigen Diagnose der Lage des Infektherdes und zu einem Drittel von der Technik der Eröffnung, der Drainage, der Fixation und der Nachbehandlung ab.

Die Mißerfolge sind also zum geringsten Teil der Technik als vielmehr dem Umstand anzulasten, daß der tiefste Punkt des Infektes nicht erfaßt wurde.

Die Diagnose ist in vier Fünfteln der Fälle rein klinisch zu machen. In einem Fünftel bestehen zwar keine Zweifel über die absolute Indikation zur Operation (schlaflose Nacht, gereifter Prozeß), wohl aber über die Tiefe des entzündlichen Herdes, wie z. B. beim beginnenden P. osseum, tendinosum oder articulare. Diese Klarstellung ist durch eine richtige operative Technik noch während der Operation zu erreichen — eine vollkommene Anästhesie und eine Eröffnung vorausgesetzt, welche schichtenweise die patholog. Veränderungen beurteilen läßt.

Wenn also ein P. cutan., subung. und paratendinöse Riß- und Stichwunden als „ganz harmlos" bezeichnet würden, so muß ich feststellen, daß z. B. gerade bei P. „cutaneum" der Fingerbeere oder beim P. „subunguale" der Beginn eines später bösartig zerstörenden Osseum sehr häufig übersehen oder bei der paratendinösen oder parartikulären Verletzung der Erguß in der Sehnenscheide oder im Gelenk nicht erkannt wurde.

Fehlt also die klinische Erfahrung einer genauen Lokalisationsdiagnose, die Technik der richtigen operativen Eröffnung, der Wundversorgung, Drainage und Fixation, ebenso wie einer richtigen Nachbehandlung, so ist es richtig, den Patienten einer chirurgischen Station zuzuweisen. Daß hier der Vorwurf der Faulheit erhoben würde, wäre mir kaum verständlich, einerseits, weil das Verantwortungsgefühl des zuweisenden Arztes geschätzt werden muß, und andererseits, weil doch jede chirurgische Ambulanz wohl dankbar ist, Patienten zu bekommen, um an diesen junge Ärzte unterweisen zu können, auch dann, wenn wie in unseren Ambulanzen täglich 60 bis 100 Patienten kommen. Aber schon aus kollegialen Gründen würde durch meinen Lehrer *v. Hochenegg* eine solche mißliebige Kritik seinen diensttuenden Herren „fürchterlich" angekreidet worden sein.

Prof. Dr. med. *F. Demmer*, Wien IX, Mariannengasse 2

Frage 61: Ein mir befreundeter Zahnarzt legte mir folgende Frage vor: Bei einer 55j., nach seiner Ansicht völlig gesunden Patientin färben sich im Laufe der Zeit zwei Gold-Platin-Kronen, die an einer Oberkiefertotalprothese befestigt sind, schwarz. Er hat die Kronen jetzt schon zum drittenmal erneuern müssen. Komischerweise fehlt diese Schwarzfärbung an einer Krone am Unterkiefer. Bemerkenswert sei es, daß beide Oberkieferkronen genau gegenüber dem Ausführungsgang der Glandula Parotis liegen. Kann eine anomale Zusammensetzung des Parotissekretes schuld daran sein, oder wie ist dieses Phänomen zu erklären?

Antwort: Die **Verfärbung von Edelmetallegierungen im Munde** kann verschiedene Ursachen haben. Von vornherein sei festgestellt, daß es eine absolute Sicherheit für die Korrosionsbeständigkeit von Legierungen nicht gibt. Immer wieder kommen Fälle zur Beobachtung, bei denen es zu Verfärbungen selbst 20karätiger Goldarbeiten im Munde kam.

Die Veränderungen an Edelmetallegierungen können durch Metallverarbeitungsfehler verursacht werden. Dabei neigen Legierungen, die an sich eine Inhomogenität aufweisen, besonders zur Verfärbung. Selbst wenn ein und dasselbe Material in homogenem Zustand vorliegt, aber nicht die gleiche Gefügebildung aufweist, kann Korrosion eintreten. Ebenso ist dies der Fall bei der Verbindung von einem kaltverformten Werkstück mit einem heißverarbeiteten bzw. gegossenen. Das gegossene Material bildet ein unedleres Potential als das kalt verarbeitete, wobei es zu Spannungsdifferenzen kommen kann.

Desgleichen tritt Korrosion ein, wenn infolge mangelhafter Rekristallisation Kristalle mit verschiedenen Rekristallisationsgraden nebeneinander zu liegen kommen. Daß durch Überhitzen des Gußgutes eine Inhomogenität mit Bildung von grobem Korngefüge entsteht, die die Angreifbarkeit des Metalls erhöht, ist ebenfalls bekannt.

Eine wesentliche Rolle in dem Geschehen der Korrosion spielt das Lot, bzw. die Tatsache, daß es auch heute noch nicht möglich ist, ein Lot herzustellen, das vollkommen frei ist von unedlen Bestandteilen, wenn diese auch nur in Spuren in dem Material vorliegen. Deshalb stellt jede Lotnaht, was die Verfärbung angeht, einen Prädilektionsort dar, wobei sich die Tendenz zur Korrosion mit der Menge des applizierten Lotes erhöht.

Neben diesen Mängeln in der Verarbeitung spielen für die Korrosion auch seitens des Patienten verschiedene Faktoren mit.

Es ist bekannt, daß Magenkrankheiten Verfärbungen begünstigen. Auch über längere Zeit hin verabreichte Medikamente, vor allem Quecksilber- oder Eisenpräparate, wirken in dieser Richtung. Auch der Gesichtspunkt, welche Materialien bzw. Metalle sich neben dem Gold noch im Munde des Patienten befinden, ist von wesentlicher Bedeutung. Wie erwähnt, bilden sich zwischen verschiedenen Metallen Potentialdifferenzen aus, die Verfärbungen und später Korrosion zur Folge haben können. Der Speichel wirkt in diesen Fällen als Elektrolyt.

Der Speichelzusammensetzung selbst wurde bislang eine große Bedeutung beigemessen, und die Frage, ob der sauer, neutral oder alkalisch reagierende Speichel mehr oder weniger als geeigneter Elektrolyt anzusprechen sei, bzw. korrosionsfördernd wirkte, wurde eifrig diskutiert. Neuere Untersuchungen zeigen, daß sowohl durch die anorganischen Salze und organischen Substanzen als auch durch den pH-Wert des Speichels nur geringfügige Veränderungen in den Potentialwerten entstehen und für gewöhnlich relativ schnell sich äquilibrieren. Stabile Elemente, die zu Veränderungen an den Metallegierungen führen, sind nur zu erwarten, wenn diese im Verarbeitungsprozeß inhomogen geworden sind.

Milchsäure, die neben anderen Spaltprodukten aus den Kohlehydraten entsteht, oder schwefelabgebende Eiweißprodukte wirken gleichfalls korrosionsfördernd.

In dem zur Diskussion stehenden Fall, bei dem es sich um Verfärbungen an Kronen gegenüber dem Ausführungsgang der Parotis handelt, sind Abwegigkeiten in der Speichelzusammensetzung neben geringfügigen Verarbeitungsfehlern des Kronenmaterials zu ventilieren. Hier sind Gußkronen, die exakt zu homogenisieren und zu vergüten wären, der erfolgversprechendste Versuch.

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. *Jos. Heiß*,
München 15, Goethestr. 70.

Frage 62: Gibt es heute eine wirksame frühzeitige Prophylaxe gegen Prostata-Hypertrophie bei familiärer Belastung (Vorkommen beim Vater und dessen Brüdern)?

Antwort: Eine wirksame frühzeitige **Prophylaxe gegen die Entwicklung eines Prostataadenomes** ist bisher nicht möglich. *Gil Vernet*, Barcelona, hat als erster vorgeschlagen (Z. Urol. 50 [1957], S. 1), durch eine vorübergehende hormonale Kastration verbunden mit einer Koagulation der in der hinteren Harnröhre befindlichen Drüsen (Kranialdrüse), aus denen sich das Prostataadenom entwickelt, diese Entstehung aufzuhalten. Dieser Vorschlag wird sich aber kaum in der Praxis verwirklichen lassen, da wohl kaum jemand sich dieser eingreifenden hormonellen Behandlung vor dem Auftreten von Krankheitszeichen unterziehen wird.

Prof. Dr. med. *F. May*, Urologische Klinik, München 15, Thalkirchner Straße 48

Frage 63: Sind für die Ätiologie und die Behandlung der Chorea minor in den letzten Jahren wesentliche neue Gesichtspunkte aufgetaucht?

Antwort: Grundsätzlich neue Vorstellungen über die Ätiologie der **Chorea minor** haben die letzten Jahre nicht gebracht. Ihr Zusammenhang mit dem rheumatischen Fieber hat sich bei zwei Drittel der Fälle auch durch einen hohen Streptolysintiter bestätigt. Die Chorea ist damit also als eine Art sekundärer Enzephalitis oder als neurallergische Reaktion charakterisiert. Deswegen werden für ihre Behandlung auch die Nebennierenrinden-Präparate diskutiert. Sie haben aber praktisch keine Bedeutung erlangt. Eine gewisse spezifische Wirkung wird auch dem Vitamin B_6 (Benadon) zugeschrieben. Mit Artane, Parpanit, Dibutil und den Meprobamaten (z. B. Cyrpon) lassen sich die Dyskinesien der Chorea ähnlich wie beim Parkinsonismus mildern, bis Spontanheilung eintritt.

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist Ausschaltung aller psychischen Erregungen, am besten mit Milieuwechsel und mechanischer Ruhigstellung (z. B. mit feuchtwarmen Wickeln für 1—2 Stunden täglich) geblieben. Bei einsetzender Besserung sind Zielbewegungen zu empfehlen.

Die wirksamste, aber nur in schweren Fällen zusammen mit stationärer Behandlung angezeigte Therapie ist die Nirvanolkur (0,3 Nirvanol tägl., bei Auftreten eines Exanthems oder der vorausgehenden Eosinophilie, meist nach 10—14 Tagen, sofort absetzen!).

Antirheumatische Behandlung mit Pyrazolonpräparaten hat nur in den seltenen Fällen Sinn, wo Fieber, BKS-Erhöhung oder akute Gelenk- oder Herzerscheinungen mit den nervösen Erscheinungen kombiniert auftreten.

Priv.-Dozent Dr. med. *H. D. Pache*, Oberarzt der Univ.-Kinderklinik, München 15, Lindwurmstraße 4

Zu Frage 35, Nr. 11, S. 429:

Antwort: Ich gebe vom 1. Tag an täglich 1 Amp. Cebion forte i.v., insges. sechsmal. Fast immer ist der **Herpes zoster** nach einer Woche kaum mehr da. (Der H. z. ist ja ein Symptom. Meist steckt ein Infekt dahinter. Da wir eine spezifische Behandlung nicht kennen, bei der Diphtherie — als es noch eine gab — gleichzeitige Gaben von C-Vitamin neben dem Serum Lähmungen weitgehend verhinderte, kam mir der Gedanke, ob man beim H. z. nicht auf die Weise ein unbekanntes Bakterien- [bzw. Virus-] Toxin neutralisieren könnte.)

Dr. med. *H. Ahringsmann*, Facharzt f. Inn. Krankheiten, Hamburg, Borgweg 28

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Univ.-Augenklinik Jena (Direktor: Prof. Dr. med. *F. Hollwich*)

Ophthalmologie

von F. HOLLWICH

Retrolentale Fibroplasie. Vor nunmehr 16 Jahren wurde von Terry (49) nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen von enukleierten Augen menschlicher Frühgeburten erstmals die retrolentale Fibroplasie (RF.) geschildert, und zwar das narbige Endstadium des in den letzten Jahren viel diskutierten und heute recht genau bekannten Krankheitsbildes. Die Augenkrankheit beginnt je nach den Lebensbedingungen der Frühgeburt in den ersten zwei bis sechs Wochen, spätestens jedoch zehn Wochen nach der Geburt. Das Narbenstadium ist innerhalb von drei Monaten erreicht. Nach einem Einteilungsschema der National Society for the Prevention of Blindness der USA sind bei der Erkrankung aktive Phase und Narbenphase mit jeweils fünf Stadien zu unterscheiden. Beide gehen teilweise parallel. Der pathologische Prozeß entwickelt sich in der Netzhaut. Nach einer anfänglichen spastischen Engstellung der Fundusarterien kommt es zur Erweiterung und vermehrten Schlängelung der peripheren Netzhautgefäße. In etwas weiter fortgeschrittenen Fällen ist die Nervenfaserschicht diffus durch neugebildete Kapillaren, Glia- und Bindegewebswucherung verdickt. Es kommt zu stärkeren Blutungen und peripherem Netzhautödem. Die Papille ist durch Traktion meist temporalwärts verzogen. Die neugebildeten Gefäße durchbrechen die Limitans interna und verzweigen sich im Glaskörper. In der Peripherie hebt sich die Netzhaut zuerst in kleinen Falten ab, diese werden durch das neugebildete kapillarreiche Gewebe überbrückt. Durch fortschreitende Organisation vergrößert sich die Ablatio. Die Netzhautfalten ragen weit in den retrolentalen Raum hinein. Die Linse, die meist klar bleibt, wird nach vorn gedrängt. Im Zustand der totalen Ablatio ist schließlich die ganze Pupillarregion von der retrolentalen Verschwartung eingenommen. Abflachung der Vorderkammer, Bildung hinterer Synechien und schließlich Sekundärglaukom, schmerzhafter Buphthalmus bzw. Phthisis bulbi treten als Komplikation hinzu oder bilden das Endstadium der Krankheit. Im übrigen kann es noch in den ersten Stadien der Krankheit zur Spontanheilung kommen. Das pathologische Geschehen kann außerdem zu jedem Zeitpunkt zum Stehen gelangen. Die Gefäßveränderungen können sich sogar zurückbilden, aber die einmal abgelöste Netzhaut legt sich nicht wieder an.

Als Beitrag zur **experimentellen Pathologie der RF.** wurden von G. Serpell (45) junge Katzen zwei bis drei Tage lang unter Sauerstoffkonzentrationen von 35% gehalten. Es kam zur vollkommenen Obliteration des Gefäßnetzes der Retina. Die Vasoobliteration soll nur bei noch wachsenden Gefäßen der Retina auftreten. Erst wenn die Tiere wieder normalen Verhältnissen ausgesetzt werden, treten die Gefäßproliferationen an der Retina auf. Die retinalen Erscheinungen bei Patienten mit Lungenemphysem, welche höhere O_2-Konzentrationen atmen, sollen denen bei der RF. vergleichbar sein. Die Gefäßneubildung der Retina bei der RF. erklärt Verfasser durch die Hypoxie. Der Autor weist ferner auf die Bedeutung des Auftretens PAS-positiver Granula bei der Proliferation der Mesenchymzellen bei der RF. hin. Die Zellinfiltration der Chorioidea bei menschlichen Frühgeburten soll eine Reaktivierung der uvealen hämopoetischen Eigenschaften darstellen.

H. Habegger und Th. H. Ingalls (18) versuchten die **Retinopathie des unreifen Auges** durch Vergleichsuntersuchungen am Mäuseauge zu klären. Man hat Mäuse gewählt, da deren Augen nach der Geburt entwicklungsmäßig den Augen des menschlichen Fetus in den letzten Monaten vor der Geburt entsprechen. Das Netzhautgefäßsystem der Maus braucht zu seiner Entwicklung 14 Tage vom Tage der Geburt. In diesem kritischen Stadium hat man durch Hyperoxie dieselben Erscheinungen hervorgerufen, wie sie bei der Retinopathie der unentwickelten menschlichen Augen beobachtet werden. Verf. betont aber, daß man die Symptome der retrolentalen Hyperplasie auch bei Neugeborenen beobachten kann, die niemals einer künstlichen Beatmung und damit einer Hyperoxie ausgesetzt wurden, was auf eine Anoxie vor der Geburt zurückzuführen ist. Die **Wirkung eines schnellen oder langsamen Sauerstoffentzuges am**

Mäuseauge haben A. Platz und A. B. Eastham (38) untersucht. Dabei zeigte sich, daß durch langsame Minderung des O_2-Gehaltes Schädigungen im Sinne einer RF. entstehen können, die bei schnellem O_2-Entzug nicht auftreten. Offenbar kann bei langsamem Entzug durch die größere Gesamtmenge applizierten Sauerstoffs die Toleranzgrenze für Sauerstoff überschritten werden. Es wird als ratsam angesehen, nach Abschluß der O_2-Applikation im Sauerstoffzelt die Neugeborenen schnell in Zimmerluft überzuführen.

Auch von J. François, M. Vanderstraeten und A. Neetens (12) konnte bereits 1954 festgestellt werden, daß eine gewisse Analogie vorhanden ist zwischen dem ophthalmoskopischen Befund bei Erwachsenen mit schwerem Lungenemphysem, die eine O_2-Therapie erhalten haben, und bei Säuglingen im Frühstadium der RF. Nach energischer **O_2-Behandlung** waren die **Netzhautvenen** bei 20 Emphysematikern mit vorher normalem Augenbefund erweitert und geschlängelt. Weiter fand man Ödem der Makulagegend, zahlreiche feine Punktblutungen peripher, größere längs der Venen (Prästase mit Erythrodiapedese). Die Vasokonstriktion bedingt lokalen Blutmangel und damit Mangel an Nährstoffen, auch an Sauerstoff, und es kommt zur Gewebshypoxie oder gar -anoxie. Für die Genese der RF. wurden anfänglich die verschiedensten Faktoren angeführt, so u. a.: bindegewebige Wucherung des persistierenden Gefäßnetzes der hinteren Tunica vasculosa und der Glaskörperarterie, Persistenz und Hyperplasie des embryonalen Glaskörpers, Angiomatose der Retina, allgemeine Stoffwechselstörungen, Avitaminose, Lichtwirkung, Verschiebung im Ionengleichgewicht etwa durch Bluttransfusion, schließlich entzündliche Vorgänge und vor allem Virusinfektionen. Heute wird für die Pathogenese aber praktisch nur noch die relative Hypoxie bzw. Hyperoxie der unreifen Netzhaut diskutiert. Th. Brehme (7) versucht weiterhin zu klären: 1. den pathologischen Mechanismus, durch den es bei hohem **O_2-Angebot** zu **Gefäßkontraktionen** kommt, und 2. die Natur des Vorganges, der zur Bildung pathologischer und undifferenzierter Gefäße nach Rückkehr in die normale Atmosphäre führt. Nach den Arbeiten von Warburg (51) stellt eine hohe **anaerobe Glykose** das physiologische „innere Milieu" für die Retina dar. Da O_2-Zufuhr nach der Pasteurschen Reaktion die Glykose unterdrückt, löst das zu hohe O_2-Angebot im Inkubator sozusagen eine Abwehrreaktion aus. Diese besteht in einer Kontraktion der arteriellen Gefäße in der beim Frühgeborenen unter 1900 g noch unreifen, d. h. noch nicht voll vaskularisierten Netzhaut. Mit der Drosselung der zuführenden Gefäße geht eine verminderte Zufuhr von Nährstoffen und Aufbaumaterial parallel. Die Netzhaut wird schwer geschädigt. Bringt man den Säugling nun nach einer gewissen Zeit wieder in normale atmosphärische Verhältnisse, so wird der ursprüngliche Organisationsplan für den feingeweblichen Aufbau der Netzhau — in Analogie zu den Vorgängen bei den Embryo- und Fetopathien! — nicht weitergeführt, sondern durch eine primitive, undifferenzierte Vaskularisation mit Bildung von Gefäßbindegewebe usw. ersetzt. Zu dieser Auffassung passen sehr gut folgende Tatsachen: a) Nur Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1900 g, also mit unreifer Netzhaut, werden von der RF. betroffen. b) Je unreifer das Frühgeborene, d. h. je unvollständiger vaskularisiert seine Netzhaut noch ist, desto schwerer verläuft die RF. c) Die pathologischen Veränderungen bei der RF. verlaufen mit der Dauer der O_2-Zufuhr und der Höhe der angewandten O_2-Konzentration parallel.

Die **Dauer des Aufenthaltes** der Frühgeburten im O_2-angereicherten Milieu wird von V. E. Kinsey, J. T. Jacobus und F. M. Hemphill (25) als wesentlicher Faktor für die Ätiologie der RF. angesehen. Zu diesem Ergebnis führten Untersuchungen an 586 Neugeborenen, deren Geburtsgewicht unter 1550 g lag. Eine Gruppe von 53 willkürlich ausgewählten Neugeborenen erhielt über 28 Tage routinemäßig Sauerstoff, während die übrigen 533 Sauerstoff nur bei klinischer Notwendigkeit auf besondere Anordnung des Pädiaters erhielten. In der Gruppe mit routinemäßiger O_2-Verabfolgung war das Vorkommen aktiver sowie narbiger Stadien der RF. etwa zweimal so hoch wie bei den Säuglingen, die nur auf besondere Anordnung Sauerstoff bekamen. Bei Mehrlingsgeburten ließ sich eine deutliche Häufung von aktiven und narbigen Stadien der RF. gegenüber den Einzelgeburten verzeichnen. Auch mit wachsender zeitlicher Dauer der O_2-Gaben nahmen aktive und narbige Stadien der RF. deutlich zu. Dagegen waren Unterschiede, bedingt durch verschiedene O_2-Konzentrationen (33% und 50% Sauerstoff), nicht nachzuweisen; lediglich bei Mehrlingsgeburten mit längeren Expositionszeiten (über zwölf Tage) schien die O_2-Konzentration von Bedeutung zu sein. Sichere Beziehungen zur Schwangerschaftsdauer ließen sich nicht erkennen, dagegen stand die Erkrankungshäufigkeit an RF. im umgekehrten Verhältnis zum Geburtsgewicht. Die Art der O_2-Entziehung (Ausschleusung) scheint keine primäre Rolle in der Pathogenese der RF. zu spielen. Spontane Rückbildung aktiver Veränderungen der RF. wurde in den Anfangsstadien bei Einzelgeburten in 90% der Fälle beobachtet, bei fortgeschrittenen Fällen war sie seltener, ebenso bei Mehrlingen, bei letzteren im ganzen seltener als bei Einzelgeburten. Die Verfasser ziehen den Schluß, daß O_2-Therapie nicht routinemäßig, sondern nur bei klinischer Anoxämie angewandt werden sollte. Dies um so mehr, als eine Begrenzung der Dauer der O_2-Therapie auf die klinisch indizierte Zeit keinen nachteiligen Effekt auf das Überleben der Frühgeburten hatte.

J. Babel (2) beschreibt die **RF. bei einem weiblichen Zwilling.** Beide Frühgeborene (7. Monat) kommen fünf Stunden nach ihrer Geburt in den Inkubator, wo sie 45 Tage verbleiben. Im Alter von fünf Monaten bemerkt man, daß das eine Mädchen erblindet ist, während die Schwester normales Sehvermögen hat. Und zwar handelt es sich um die schwerste Form einer RF. mit Sekundärglaukom, Mikrophthalmie und hypochromer Anämie. Bei Nachforschungen ergab sich, daß der befallene Zwilling am zweiten Tage nach der Geburt Zeichen drohender Erstickung gezeigt hatte. Da hatte man ihm plötzlich die Sauerstoffzufuhr erhöht, ohne auf den Grad der Konzentration zu achten, während man das nichterkrankte Frühgeborene in unveränderter Atmosphäre belassen konnte. Aus dieser und noch vielen anderen Beobachtungen geht hervor, daß die Pathogenese der RF. in einer unrichtigen O_2-Zufuhr zu suchen ist, wobei ein Zuviel an Sauerstoff im Endeffekt dieselben Erscheinungen hervorruft wie ein Zuwenig, nämlich eine Ischämie der Retina und Gefäßveränderungen. Die O_2-Konzentration darf 40% nicht übersteigen, und die Zufuhr muß gleichmäßig erfolgen. — Auch O. Potocek (39) hatte Gelegenheit, ein nicht ausgetragenes Zwillingspaar mit einem Geburtsgewicht von 1300 bzw. 1350 g zu beobachten. Obzwar die Zwillinge unter ganz gleichen Bedingungen gehalten worden waren, erkrankte einer an einer schweren RF., die zur Erblindung führte. Der Gesundheitszustand der beiden Kinder in den ersten Lebensmonaten weist eine weitgehende Übereinstimmung auf. Bei dem mit der RF. hatte jedoch unmittelbar nach der Geburt eine Hypoxie bestanden, die als ätiologischer Faktor der Erkrankung diskutiert wird.

In der Zeit von etwas über zwei Jahren (Frühjahr 1954 bis 1956) wurde von M. Kästner (23) (Universitäts-Augenklinik Leipzig) unter 130 Frühgeburten einmal eine Erkrankung an RF. beobachtet. Dieses sehr unreife Kind (Geburtsgewicht 1250 g) wurde aus äußeren Gründen nicht regelmäßig augenärztlich untersucht, sondern kam erst mit zehn Wochen zur Kontrolle. Es hatte **Sauerstoff nach der Trichtermethode** erhalten, und zwar 30—35%. Befund: Visus nicht zu prüfen. R/L.: Kornea zart getrübt. Vorderkammer: etwas flach, klar, bei 2 und 7 Uhr linksseitige hintere Synechie, reizfreies Irisstroma; Linse: klar, hinter der Linse grauweiße Massen, die in der Peripherie etwas gelblich erscheinen, außerdem wallartig erhaben und von zahlreichen Gefäßen durchwachsen. In der Mitte ist die Masse nicht ganz so dicht, ohne daß jedoch im durchfallenden Licht die Pupille rot aufleuchtet. Der Prozeß schien noch nicht zur Ruhe gekommen, da sich die Gefäße der retrolentalen Membran noch im Vordringen gegen die zentralen, bisher relativ gefäßarmen Bezirke befanden. Da das erkrankte Kind nur wenig Sauerstoff erhalten hat, wird angenommen, daß bei extrem niedrigem Geburtsgewicht u. U. auch geringere O_2-Schwankungen in der Atemluft eine RF. auslösen können. In diesem Zusammenhang sei auch der kasuistische Beitrag von K. Betke und G. Reuß (5) erwähnt. Ein sehr unreifes Kind erkrankte ebenfalls an RF., obwohl es nicht im Inkubator aufgezogen wurde und sich die Konzentration des Sauerstoffes in dem angebotenen Luftgemisch nur zwischen 20 und 35% bewegte.

Aus dem Bericht von K. Kuběna (28) ist hervorzuheben, daß eine RF. auch bei zwei Kindern mit Geburtsgewicht von mehr als 3000 g, und zwar in der klassischen Form diagnostiziert wurde. B. König, J. Havel und R. Holusa (27) beobachteten ebenfalls bei einem **ausgetragenen Kind** eine RF. In diesem Fall war die Krankheit durch eine teilweise Persistenz des hyaloiden Glaskörpers und durch den unvollkommenen Abbau des hyaloiden Gefäßsystems verursacht, wie histologisch nachweisbar war. Auch von K. Schlitter (43) wird wegen seiner Seltenheit und Problematik über einen **Sonderfall von RF.** berichtet. Bei einem Mädchen, welches bei Geburt 2950 g gewogen und nie Sauerstoff bekommen hatte, wurde im Alter von 6 Monaten wegen eines grauweißen Pupillarreflexes beiderseits eine augenärztliche Untersuchung veranlaßt. Der bei der Erst- und Kontrolluntersuchung mit 6, 10 und 12 Jahren erhobene Befund entsprach einer RF. im Narbenstadium. Für differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen, wie Hyperplasie und Persistenz des primären Glaskörpers, retinale Dysplasie (Dysplasia encephalo-ophthalmica Krause) und Pseudogliom bot sich keinerlei Anhalt.

C. E. W. Williams (55) (Fountain Hospital, London) hat die Frage untersucht, ob zwischen der RF. und **Geistesstörungen** irgendwelche Beziehungen bestehen. Das Auftreten von Geistesschwäche bei Frühgeburten wird auf 4—10% geschätzt. Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die meisten Kinder mit RF. bei der Geburt eine große Unreife aufweisen, scheinen Geistesstörungen bei diesen Kindern doch außergewöhnlich gehäuft nachweisbar. Die Prozentzahlen schwanken zwischen 10 und 40. Mindestens 50% der Kinder, die in den Jahren 1950—1956 als „unerziehbar" aus dem Blindenheim Sunshine Homes entlassen wurden, litten an RF. Über 24 Kinder mit RF. und geistiger Zurückgebliebenheit werden Einzelheiten mitgeteilt. Von diesen wurden 18 im Sauerstoffzelt aufgezogen, ein Kind erhielt nur zu den Mahlzeiten Sauerstoff durch den Nasenkatheter, ein Kind bekam keinen Sauerstoff und war auch keine Frühgeburt. Bei 6 Kindern dieser Gruppe liegen Berichte über Schwangerschaftsblutungen vor, deren Ursache nicht zu klären war. Auch von anderer Seite wird festgestellt [M. R. C.*), 1955], daß die Schwangerschaftsblutung als einziger Faktor von seiten der Mutter im Zusammenhang mit der RF. von erhöhter Bedeutung ist. Bei Nachuntersuchung von 16 Kindern, die als Frühgeburten zur Welt kamen und bei denen eine RF. diagnostiziert wurde, die aber nicht zur Erblindung geführt hatte, wurde von I. D. R. Gregory (London) (15) in der Mehrzahl **Kurzsichtigkeit** festgestellt. Das klinische Bild entspricht einer angeborenen Myopie. Daraufhin wurden 14 Schulkinder mit angeborener Kurzsichtigkeit untersucht, und es war anamnestisch festzustellen, daß es sich bei diesen Kindern bis zum gewissen Grade um Frühgeburten handelte. Es wird ferner die Ansicht vertreten, daß Prämaturität eine der Ursachen der Myopie sei.

In den USA erkrankten in den Jahren 1946 bis 1951 mindestens 50% der Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, in einzelnen Hospitälern bis zu 65%. In besonders krassem Gegensatz hierzu stehen die Verhältnisse in der Schweiz. Hier wurden nach R. H. Fenton (11), der sich mit der Frage befaßt: **Ist die RF. in der Schweiz selten?**, bisher nur 2 erkrankte Kinder beobachtet und beschrieben. Eine tabellarische Zusammenstellung der Mortalität der Frühgeburten in Amerika und in der Schweiz zeigt, daß die Zahl der überlebenden Frühgeburten in der Schweiz niedriger ist als in Amerika. Dies dürfte von entscheidender Bedeutung sein. Ferner erfolgt die O_2-Beatmung der Frühgeborenen in der Schweiz sehr vorsichtig, und schließlich muß damit gerechnet werden, daß u. U. eine RF. übersehen wurde, da systematische ophthalmologische Untersuchung bisher nicht in allen Fällen erfolgt ist. Im übrigen wurde von E. Bing (Universitäts-Augenklinik Basel) (6a) über ein weiteres Kind mit RF. im Narbenstadium 4—5 berichtet. Es handelte sich um eine männliche Frühgeburt (Geburtsgewicht 1320 g). Aufzucht erfolgte in den ersten 46 Tagen im Inkubator bei 60—66% Sauerstoff. Im Atler von 16 Wochen wurde das Kind zur augenärztlichen Untersuchung überwiesen, da keine Fixation erfolgte. Es wird die Diagnose RF. gestellt, ein Versuch mit subkonjunktivalen Cortisoninjektionen blieb ohne Erfolg und wurde nach 7 Wochen abgebrochen. Im Gegensatz dazu betrachtet A. C. L. Houlton (21) **ACTH trotz seiner Nebenwirkungen als Mittel der Wahl** bei RF. Kinder mit RF. wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Die eine blieb unbehandelt, die andere erhielt täglich 20—25 mg ACTH intramuskulär. Von den 10 unbehandelten Kindern der 1. Gruppe erblindeten 7 auf beiden Augen, 2 auf einem Auge, das sehtüchtige Auge war myop bei einem Sehvermögen von 6/24 bzw. 6/18, und ein weiteres Kind sieht etwa 6/60 beiderseits bei hoher Myopie. Die behandelten Kinder besitzen auf mindestens einem Auge ein Sehvermögen von 6/6 bis 6/24. Seit Anwendung des Oxforder Sauerstoffzeltes, in dem die O_2-Konzentration unter 30% gehalten wird, traten keine Erkrankungen an RF. mehr auf. W. A. Manschott (33) empfiehlt **zur Behandlung der RF.** vorsichtige prolongierte O_2-Zufuhr, und zwar nicht mehr als nötig, um das Netzhautödem oder andere Formen der RF. zur Rückbildung zu bringen. Als Frühsymptom des O_2-Mangels in der Retina, der entweder durch Überdosierung im Sauerstoffzelt oder durch Allgemeinerkrankungen, etwa Pneumonie, bedingt sein kann, wird eine außergewöhnliche Hellfärbung, wie sie nach Arterienverschluß auftritt, angegeben. Sie wird als Netzhautödem aufgefaßt. Häufige ophthalmoskopische Kontrolle ist erforderlich. Das zeigt auch folgender Bericht: 306 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 650—2500 g der Anstalt für Mütter- und Kinderpflege in Praga-Podoli wurden seit 1953 von H. Lomičková, V. Melichar und J. Otradovec (31) untersucht. Verhältnismäßig häufig fand sich Graufärbung der gering vaskularisierten Netzhautperipherie, was als Ausdruck eines bestimmten Entwicklungsstadiums der Netzhaut gewertet wird. Von größerer Bedeutung für die Entwicklung einer RF. ist dagegen eine Erweiterung und vermehrte Schlängelung der Zentralgefäße der Netzhaut, die bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 1000—1500 g festgestellt wurde. Bei einem Kind dieser Gruppe kam es zur RF.

Im Verlaufe der letzten zweieinhalb Jahre wurden von L. P. Guy und J. T. Lamman (New York) (17) Untersuchungen an 148 Frühgeburten durchgeführt, die unter strenger **Begrenzung der Sauerstoffzufuhr** an einem Krankenhaus in New York aufgezogen worden waren. Dabei kam es in keinem einzigen Fall zu einer RF. im Narbenstadium. Es wird daraus geschlossen, daß das Auftreten dieser Krankheit völlig oder nahezu völlig ausgeschaltet werden kann durch Beschränkung der Sauerstoffzufuhr. Sauerstoff sollte nur aus dringenden Indikationen und dann so kurzfristig wie möglich verabreicht werden. Die Konzentration darf nie mehr als 40% betragen. Die Sterblichkeit der Frühgeburten stieg nach Einführung der O_2-Beschränkung etwas an, jedoch war der Anstieg statistisch ohne Bedeutung. Es wird angenommen, daß kein Zusammenhang zwischen O_2-Beschränkung und erhöhter Sterblichkeit besteht. Ebenso konnte die völlige Verhütung der RF. bei 126 Frühgeborenen, dabei 74 unter 1500 g Lebendgewicht, von P. Banister und C. Locke (4) in Montreal durch Einführung einer strengen Kontrolle der O_2-Therapie erreicht werden. Die Überwachung der O_2-Zufuhr muß durch fortlaufende Messung der O_2-Sättigung der Inkubatorenluft und Eintragung der Werte in ein Formblatt erfolgen. Für die Messung wird ein Pauling-Beckman-(Modell-D)-O_2-Analysator empfohlen. Das Gerät kostet etwa 200 Dollar. Messung und Eintragung dauern zehn Sekunden. Sauerstoff darf nur bei strenger Indikation und nur nach ärztlicher Anordnung verabfolgt werden. Möglichst noch in der ersten Lebenswoche sollte die künstliche O_2-Zufuhr eingestellt oder auf niedrigste Dosis (22—28% O_2-Sättigung) heruntergegangen werden. Bei akuten Erkrankungen soll keine zusätzliche O_2-Therapie erfolgen. Weiter wird sorgfältige augenärztliche Funduskontrolle kurz vor Entlassung der Frühgeburten gefordert. Geschlossene Inkubatoren (Isolette) sind halboffenen Systemen vorzuziehen. In Deutschland liefern die Dräger-Werke ein Gerät zur Bestimmung des O_2-Gehaltes mit Hilfe einer Absorptionsmethode. M. Kästner (23) weist darauf hin. In die Zuleitung für Sauerstoff wird ein Tropffläschchen eingeschaltet.

Abschließend sei auf einige Punkte aus den **Empfehlungen des „Committee on the Fetus and newborn Infant"** der American Academy of Pediatrics hingewiesen, die sich auf die Verwendung von Sauerstoff bei Frühgeburten und untergewichtigen Neugeborenen beziehen: Eine routinemäßige Verabfolgung von Sauerstoff ist nicht statthaft. Die O_2-Konzentration sollte so niedrig wie möglich gehalten werden, möglichst nicht über 40%. Sobald allgemeine Zyanose (nicht Akrozyanose) und Dyspnoe, die wichtigsten Indikationen für eine O_2-Therapie, beseitigt sind, sollte die O_2-Zufuhr beendet werden. Die O_2-Konzentration muß mittels Oxymeter bestimmt werden, und zwar mindestens alle vier Stunden, damit ein gleichmäßiges Niveau gewährleistet ist. Ein Sauerstoffbeatmungsgerät, welches nicht mehr als 40% Sauerstoff abgeben kann, ist die beste Garantie gegen überhöhte O_2-Werte. Falls aber doch einmal eine größere O_2-Menge erforderlich ist, kann ein Zusatzgerät verwendet werden (Zit. n. H. J. Kaufmann, Boston City Hospital) (24). Den praktischen Wert dieser Vorsichtsmaßnahmen zeigt u. a. eine 1956 erschienene Statistik des Staates New York (A. Yankauer u. a.) (57), aus der das starke Absinken der Frequenz der RF. nach dem Einsetzen einer streng indizierten O_2-Verabreichung deutlich hervorgeht.

Allgemeinerkrankungen und Auge. Die Augenbefunde von 104 **Frühgeborenen,** die zur Zeit der Untersuchung im Alter von 3—5 Jahren standen, werden von G. Wagner (50) mitgeteilt. Eine Emmetropie wurde bei 24%, eine Hyperopie bei 48% und eine Myopie bei 27% gefunden. Je stärker die Refraktion von der Emmetropie abwich, um so niedriger war das durchschnittliche Geburtsgewicht, um so häufiger waren Mädchen befallen, trat eine Anämie auf und war Sauerstoffbeamtmung erforderlich (bei Myopie stärker als bei Hyperopie). Bei stärkerer Anisometropie und bei stärkerem Astigmatismus waren im Vergleich zu den Emmetropien gleiche Zusammenhänge festzustellen. Die stärkeren Refraktionsanomalien bei Frühgeburten werden im Sinne von Badtke (3) „in den Formenkreis der Mißbildungen ektodermaler Herkunft" eingeordnet. — Bei einer Nachuntersuchung der Folgen eines mehr oder weniger erheblichen Schädeltraumas wurde von E. Schilf und K. Wilschke (42) bei zwei Patientinnen mittleren Alters ein Adiesches Syndrom (Pupillotonie und Areflexie) gefunden. Die Zusammenhangsfrage wird verneint, da der „Adie" auf einer von Haus aus angelegten Kerndysfunktion bestimmter Gebiete beruht, die funktionell voneinander

*) M. R. C. = Medical Research Council = Rat für med. Forschung (Bericht von dessen Konferenz über RF im Vereinigten Königreich, 1955).

unabhängig sind. — In einem **Beitrag zur Frühdiagnose der Pinealistumoren** werden von K.-Th. Busch (9) acht Fälle von Pinealistumoren dargelegt, die im Hirnforschungsinstitut Leipzig zur Sektion kamen. Für die Frühdiagnostik sollte der Gesichtsfeldbefund herangezogen werden. Wenn neben einem bitemporalen Gesichtsfeldausfall (drei von acht Patienten), Stauungspapille und Kopfschmerzen noch eine reflektorische Pupillenstarre bei Anisokorie sowie Augenmuskellähmungen gefunden werden, sollte mindestens in differentialdiagnostischer Hinsicht an einen Tumor, der von der Zirbeldrüse ausgeht, gedacht werden. Bestehen ferner Hörstörungen, Aquäduktverschluß und Hydrocephalus internus occlusus, so bereitet im allgemeinen die Diagnose keine Schwierigkeiten mehr, aber zu diesem Zeitpunkt ist es für einen erfolgreichen chirurgischen Eingriff zu spät.

Konjunktiva, Kornea. Aus der Univ.-Augenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. *H. Rintelen*) berichtet F. Schönenberger (44) über eine neue Methode der **Prophylaxe der Blennorrhoea neonatorum mit Desogen** (Geigy). Es handelt sich dabei um eine quaternäre Ammoniumbase, die sich als Desinfektionsmittel bestens bewährt hat. 130 Kinder erhielten in der gewohnten Weise post partum in jedes Auge je einen Tropfen Desogen-Lösung. 18 bis 30 Stunden wurden Abstriche nach Gram gefärbt und Blut-Agar-Platten angelegt. Sämtliche Platten blieben steril, ebenso konnten in den Objektträgerausstrichen keine Bakterien festgestellt werden. Leukozyten fanden sich zweimal. Am Auge waren niemals geringste Reizerscheinungen festzustellen. Weiter wurde das Problem der Neugeborenenblennorrhoe von F. Rintelen und G. Hotz (41) untersucht, nachdem in den letzten zwei Jahren bei vier Säuglingen, die prophylaktisch einmal 1% $AgNO_3$-Lösung und dreimal 2% Syrgol erhalten hatten, eine Blennorrhoe gonorrhoischer Natur aufgetreten war. Die Prophylaxe mit Silbernitrat-Lösung ist abgesehen von den Virusinfektionen wirksam, störend sind aber die in etwa 30% auftretenden Reizkonjunktivitiden. 1,2%iges Argentum aceticum wirkt etwa gleichartig, Silber-Eiweiß-Verbindungen sind als Prophylaktikum abzulehnen. Sulfonamide stehen heute nicht mehr zur Diskussion, wohl aber Penicillin. Die Penicillinprophylaxe wird jedoch abgelehnt, da sie vor allem zu Bakterienresistenzen Anlaß gibt, außerdem muß mit Sensibilisierung und allergischen Reaktionen gerechnet werden. Nach klinischer Beobachtung bei 310 Neugeborenen hat sich **Desogen** bewährt, und zwar wurde in jedes Auge ein Tropfen einer 1,2%igen Lösung der unparfümierten 10%igen Stammlösung gebracht. Dabei hat sich Anfärbung mit Methylenblau bewährt, um sicherzugehen, daß der Tropfen tatsächlich in den Konjunktivalsack gelangt ist. Bei diesen Säuglingen kam es nur einmal zur Konjunktivitis (Morax-Axenfeld); es bestand Atresie beider Tränenkanäle. — In der Leipziger Universitäts-Frauenklinik wurde bei 15 000 Säuglingen an Stelle der Silbernitrat-Prophylaxe (Versagerquote 0,1—0,2%) eine **Penicillin-Augenprophylaxe**, und zwar mit Penicillin-Augenöl, AWD, Dresden, verwendet. Hierbei wurde nach Mitteilung von M. Breuning (8) nur ein Versager (0,0067%) beobachtet. Die Spätkonjunktivitis tritt unabhängig von der Augenprophylaxe auf. Hier haben sich besonders Chloramphenicol- und Tetracyclin-Augensalben bewährt. Im übrigen sollte man um Ausrottung aller Staphylococcus-aureus-Depots in den geburtshilflichen Abteilungen bemüht sein.

Die technische Vervollkommnung der **Dakryozystorhinostomie** hat so hohe Erfolge zu verzeichnen, daß Rezidive kaum mehr auftreten. In den Jahren 1953 bis 1956 wurden von G. Günther (16) lediglich sieben Reoperationen unter 159 Toti-Operationen durchgeführt. Bei fünf Patienten wurde die Reoperation erforderlich, weil primär ein zu kleines Knochenfenster und bei einem Patienten, weil ein falsch angelegtes Foramen vorhanden war. Auch die in zwei Fällen fehlende Nahtverbindung ohne sonstige Sicherung hatte sich nachteilig ausgewirkt. Die Indikation zur Reoperation ist vor allem dann gegeben, wenn beim Rezidiv ein ektatischer Sakkus mit Retention eitrigen Sekrets vorliegt. Bei der Bildung der Anastomose zwischen Tränensack und Nasenschleimhaut bevorzugt Günther im allgemeinen die einfachste Methode: Nahtverschlüsse nur der vorderen Wand. In besonders ungünstigen Fällen sollte man von Tamponaden Gebrauch machen. — **Plastischer Ersatz von Bindehaut durch Peritoneum-Transplantation** wurde von M. Malhotra (32) bei vier Patienten beschrieben. Das Gewebe wurde zum Teil bis zu 18 Tagen in physiologischer Kochsalzlösung bei 4 Grad aufbewahrt. Ausgezeichnete Erfolge wurden bei 23 Patienten mit Entropium erreicht. Peritoneum eignet sich speziell zur Herstellung eines prothesenfähigen Bindehautsackes, bei Lidoperationen, Lidplastik und auch zum Ersatz der Bulbusbindehaut. Die kosmetischen Resultate sind bemerkenswert gut. Als weitere Indikationen für eine Peritoneum-Transplantation werden genannt Trachom, Pterygium- und Symblepharon-Operationen, Defekte nach Bindehauttumoren, essentielle Bindehautschrumpfung infolge Xerosis oder Acne rosacea.

Als Beitrag zur **Ätiologie der Tränendrüsenhyposekretion, Conjunctivitis sicca und Keratoconjunctivitis sicca** werden von J. Weber (52) neun Krankengeschichten mitgeteilt. Bei einem Patienten ist eine traumatische Läsion der extrazerebralen sekretorischen Nervenfasern für die Glandula lacrimalis die Ursache der Keratokonjunktivitis, bei einem zweiten ein Epipharynxtumor. Bei einigen Patienten waren gleichzeitig pontine Seitenwenderlähmungen und sichere Läsionen im Brückengebiet vorhanden. Dabei kann der parasympathische Kern für die Tränensekretion (Nucleus salivatorius pontis) betroffen sein, ebenso ist auch eine pathologische Veränderung der in der Brücke verlaufenden afferenten oder efferenten Bahnen möglich. Die Art der Schädigung im Kerngebiet kann sehr vielgestaltig sein: Dysplasie, Entzündung, Durchblutungsstörung, Tumor, Intoxikation. Mit verschiedenen Funktionsproben konnte keine überzeugende Diskrepanz zwischen primärer und sekundärer durch Nervenläsion entstandener Keratoconjunctivitis sicca ermittelt werden. Damit dürfte auch für die primäre Keratoconjunctivitis sicca eine Schädigung der efferenten oder afferenten Bahnen oder des Kerngebietes in Betracht kommen. Mit der **Rolle neurohormonaler Faktoren in der Ätiologie der Keratoconjunctivitis sicca** befaßt sich J. Gall (13). Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Tränenproduktion sowie der Entwicklung der Keratoconjunctivitis sicca und der Gonadenfunktion ist sicher. Da dieser meist kontralateral ist und da nach Läsion der Gonaden die Verminderung der Tränenproduktion und Verringerung der Hornhaut-Sensibilität rasch zustande kommen, kann der primäre Weg nur neural sein. Der Zusammenhang konnte durch Tierversuche bestätigt werden. Auf Grund einer verminderten Schirmer-Probe I allein läßt sich die Diagnose der Keratoconjunctivitis sicca nicht aufstellen.

Nach H. Remky (40) gibt die hämatologische Untersuchung Aufschluß über Verträglichkeit und Erfolgsaussichten der **sympathikomimetischen Behandlung allergischer Bindehaut- und Hornhautaffektionen.** Nach Pervitingaben nimmt die Eosinophilenzahl im Blut zu, im erkrankten Gewebe (Konjunktiva, Uvea) ab. Mit dieser Eosinophilenverschiebung geht eine klinische Besserung parallel. Bei Heuschnupfen-Konjunktivitis, ebenso bei leichter Keratoconjunctivitis eccematosa, lassen sich durch Pervitinstöße sehr gute Resultate erzielen, der Frühjahrskatarrh spricht aber nur in frühen Stadien an. Im Laufe der Behandlung läßt sich Pervitin durch Sympatol ersetzen. Nach Pervitin ist die Wirkung einer lokalen Cortisonbehandlung besser. — Der **Frühjahrskatarrh** lokalisiert sich nur an den Bindehäuten, die vom I. Trigeminusast — N. ophthalmicus — versorgt werden (Bindehaut des Oberlides und des Bulbus), so wird von O. Oppel (37) eine neurale dysregulative Allergie angenommen. Häufig findet sich gleichzeitig eine Rhinitis vasomotorica. Zur Therapie: 1. Sollte verhindert werden, daß von der Nasenschleimhaut aus ein dauernder Reizzustand unterhalten wird. 2. Wäre eine Umstimmung im vegetativen Schaltzentrum dieses dysregulativen Reflexgeschehens zu versuchen, und zwar durch unspezifische Desensibilisierungsmaßnahmen, Antihistaminika und Allgemeinbehandlung mit Belladonnapräparaten. 3. Rechtzeitige Lokalbehandlung mit Antihistamin- und Cortisonpräparaten. — Seit 1½ Jahren wird an der Universitäts-Augenklinik München zur **Beta-Bestrahlung** der Strontium-90-Medical-Applicator RAIA von Tracerlab verwendet. P. Hirsch (19) berichtet über das Schrifttum und weiter über eigene Erfahrungen. Bösartige Tumoren wurden nicht bestrahlt. Bei möglichst kleiner Einzeldosis wurden große Intervalle eingehalten, Gesamtdosis höchstens 6500 rep. Beta-Bestrahlung wurde bei Patienten mit vaskularisierten Hornhauttrübungen als Vorbehandlung für eine Keratoplastik und ebenso als Nachbehandlung durchgeführt. Krankheitsbilder mit überwiegend oberflächlicher Vaskularisation waren durchwegs gut zu beeinflussen. Weitere Indikationen sind rezidivierende Pterygien, Ulcus rodens, sklerosierende Keratitis, entzündliche Irisknoten, Hornhautpapillom (ausgezeichneter Erfolg) und Hämangiom der Konjunktiva. Wenn die Bestrahlung nur auf den Limbus einwirken sollte, wurde der Applikator auf eine Zinn-Schutzprothese, die vom Verf. entwickelt wurde, aufgesetzt.

Staroperation. Weisel und Swan (54) machen den Vorschlag einer **mydriatischen Behandlung der flachen Vorderkammer nach Kataraktextraktion.** Auf Grund ihrer Untersuchungen liegt vielfach bei flacher Vorderkammer keine Aderhautabhebung, sondern — besonders nach i. c. Extraktion — ein sogen. Pupillarblock vor. Die postoperativ durch Miotika stark verengte Pupille verhindert die freie Zirkulation aus der Hinter- in die Vorderkammer. Durch Verwendung von Mydriatika läßt sich der Abfluß wieder herstellen. — Durch weitere Untersuchungen über die **digitale Kompression bei**

Staroperationen konnte von R. E. Kirsch (26) die optimale Massagezeit ermittelt werden. Nach Druckmessungen bei 60 Patienten ergab sich, daß die für die Katarakt-Operation optimale Hypotonie nach retrobulbärer Injektion durch fünfminutige Massage-Kompression erzielt wird. Die digitale Massage stellt eine zuverlässige Sicherung gegen Glaskörperverlust dar.

Über die großen Vorteile von **Brillenlupen** aus Kunstharz berichtet E. Horowitz (20). Kunstharz ist nicht nur leichter, sondern auch lichtdurchlässiger als Glas. Es ermöglicht ein wesentlich größeres Blickfeld bei weniger oder gar keiner Randverzeichnung. Aus Kunstharz gefertigte Lupen kann man selbst bei 25 oder 30 dptr bequem in eine normale Brillenfassung montieren. Bei den sogenannten Mikroskop-Brillen kann die Vergrößerung ohne merkliche optische Qualitätseinbuße bis über 20mal gesteigert werden. Trotz der hohen Dioptrienzahl sind diese Systeme kaum dicker als 18—22 mm im Zentrum. Sie unterscheiden sich kaum von den üblichen Gläsern für Star-Operierte. In den höheren Bereichen dieser Mikroskop-Lupen erübrigt sich jede zusätzliche Korrektur der Refraktionsanomalie. Diese wird vielmehr durch Verschieben der Lesedistanz kompensiert.

Retina. Die klinischen und anatomischen Befunde der **Retinopathia diabetica proliferans** werden von H. Janert (22) geschildert. Dabei wird besonders auf gewisse ophthalmologische Symptome hingewiesen, die als sogenannte „Prodiagnostika" einer Retinopathia proliferans im Sinne von *Katsch* aufzufassen sind. Zu diesen zählen die Durchleuchtbarkeit der Iris im regredienten Licht. Diese Erscheinung beruht auf der bekannten Destruktion des Irispigmentes im Diabetikerauge. Ferner werden genannt: Gelbfärbung des Fundus (schwer objektivierbar), schlechte Reaktion der Pupille auf Mydriatika, unregelmäßige kleinflächige Netzhautreflexe, hauptsächlich zwischen Papille und Makula. Im Bereich solcher unregelmäßig reflektierenden Retinabezirke findet man nicht selten lokal gehäuft typisch flohstichartige Blutungen, wohl vorwiegend Mikroaneurysmen. Die bekannten Watteflockenexsudate sind als direkter Hinweis auf eine schwere Nierenschädigung und ungünstiges prognostisches Zeichen zu werten. Die Beziehungen zwischen Nieren- und Fundusbefund sind auch beim Diabetes besonders eng. Sie finden sich nicht selten bei schwerer Retinopathie ohne Retinopathia proliferans und bei beginnender Retinopathia proliferans. Nach den Untersuchungen zur **experimentellen Therapie der retinalen Durchblutungsstörungen** von K. Zahn (58) stellt die Verengung der Arteriolen einen der wichtigsten pathogenetischen Faktoren dar. Medikamente, welche die Arteriolen erweitern (Serpasil, Apresolin, Pentamethonium, Hydergin, Regitin) haben einen günstigen Einfluß auf die Netzhautdurchblutung, diejenigen, die Kapillaren und Venen erweitern, wirken dagegen ungünstig. Hierher gehören Nitroglycerin und Nicotinsäure. Auch von Protoveratrin, welches an sich eine Erweiterung der Arterien zur Folge hat, ist keine günstige Beeinflussung eines bestehenden Angioskotoms (toxische Wirkung?) zu erwarten. Die Verschlechterung der Netzhautdurchblutung nach intravenöser Procaininjektion wird darauf zurückgeführt, daß Procain die Adrenalinwirkung fördert und gleichzeitig als Antagonist gegen den Muscarineffekt des Acetylcholins wirkt. Nach den Ergebnissen mit Procain, Protoveratrin und Nikotinsäure ist die Senkung des Netzhauterteriendruckes allein kein sicherer Maßstab, um über eine die Netzhautdurchblutung fördernde Wirkung eines Medikamentes auszusagen. Man sollte unbedingt den Einfluß auf das Angioskotom zur Beurteilung heranziehen. — **Über die Wirkung des Heparins bei der Behandlung von atherosklerotisch bedingten Foveaprozessen** berichtet H. Stark (48). Ziel einer Heparintherapie bei atherosklerotischen Foveaprozessen ist einmal die Normalisierung der Dyslipämie (Erhöhung der Beta-Fraktion der Serumlipoproteine) und zweitens eine Beeinflussung des Atheroskleroseherdes (Foveaprozeß) durch die lipolytische und durchblutungsfördernde Wirkung des Heparins. Das morphologische Substrat der Heparinanwendung sind gewisse Gewebsreaktionen, die zeitlich mit bestimmten blutchemischen Veränderungen eng gekoppelt sind: Vermehrte Durchblutung, Gewebsauflockerung, Exsudation, zentrifugal gerichteter Abräumprozeß von Lipoidsubstanzen von der Makula zur Foveaperipherie. Im Frühstadium wird 20tägige Heparinkur mit einer Tagesmenge von 12 500 E empfohlen (2,5 ccm Thrombophob). Im zweiten und dritten Stadium ist Vorsicht geboten. Hier sollte man wöchentlich (!) nur 3—4 Injektionen zu je 5000 E (1 ccm) Thrombophob verabreichen. Bei eventuell überschießender Exsudationsphase hat sich Prednison (Decortin, Merck) bewährt. Darüber hinaus erscheint es sogar aussichtsreich, durch eine Wechseltherapie zwischen Heparin und Prednison, bessere Erfolge zu erzielen, indem man zunächst mit Hilfe der lipolytischen und gefäßweitstellenden Wirkung des Heparins die Durchblutung fördert, bessere Vorbedingungen zur Resorption schafft und dann die reparativen Vorgänge mit Prednison unterstützt. — Von K. Mylius und G. Witt (34) wurden 75 Patienten wegen **Netzhautvenenthrombose mit Thrombocid** behandelt. Es wurden häufig ungewohnt günstige Krankheitsverläufe gesehen. Die mittlere Visusverbesserung war nach Anwendung höherer Dosen von Thrombocid größer als bei einer niedrigen Dosierung. Am ersten und zweiten Behandlungstag werden täglich 4mal 2 ccm und vom dritten bis siebenten Behandlungstag täglich 3mal 2 ccm i.v. injiziert. Je frühzeitiger die Behandlung erfolgt, um so günstiger ist das Resultat, andererseits kann aber die Behandlung mit Thrombocid noch mehrere Monate nach dem Thromboseereignis sowie bei schlechtem Augenbefund Aussicht auf Erfolg haben. In fast allen Fällen, bei denen schon vor der Behandlung ein Glaukom bestand, kam es zu einer Verschlechterung, indessen scheint die Prognose hinsichtlich des Sekundärglaukoms nach Behandlung mit Thrombocid günstig zu sein, soweit bei Beginn der Behandlung normaler Augeninnendruck besteht. Bei Patienten mit **Retinitis centralis serosa** konnte A. Bialasiewicz (6) ausgezeichnete Erfolge durch retrobulbäre Injektionen mit Priscol erzielen. Insgesamt wurden zehn Injektionen mit je 1 ccm Priscol in täglichem Abstand durchgeführt. Eine deutliche Verbesserung des Visus war meist schon nach der vierten Injektion zu verzeichnen. Die **Heilung einer inoperablen Netzhautablösung durch Ersatz des Glaskörpers und nachfolgender Skleraresektion** schildert M. Sobhy (46). Am letzten Auge eines 22j. Patienten bestand totale Netzhautablösung, die windenblütenartig fast den ganzen Glaskörper ausfüllte. Operationsverfahren: Punktion und Ablassen der subretinalen Flüssigkeit mit Amsler-Nadel, Auffüllung des Glaskörperraumes mit Liquor cerebrospinalis. Damit wurde eine Abflachung der Netzhautablösung erreicht, und ein Riß wurde sichtbar. Zu späterem Termin erfolgte Bulbusverkürzung mit gezieltem Lochverschluß. Verbesserung des Sehvermögens auf 4/60, auch bei Nachkontrolle nach drei Jahren. Die retrobulbäre **Amnion-Implantation** gefährdet die Sehschärfe nicht. Sie wird von I. Csapody (10) als Methode der Wahl bei Makulaloch bezeichnet, und zwar selbst dann, wenn frühere Eingriffe eine Vernarbung und Schrumpfung in der Netzhautmitte verursacht haben. Das unter sterilen Kautelen bei Sectio caesarea gewonnene Amnion wurde einige Tage auf Eis gehalten und nach wiederholt negativen serologischen Reaktionen bei negativer Anamnese auf Lues, Tuberkulose und Virus-Hepatitis implantiert. Diathermische Koagulation von anderen Rissen kann gleichzeitig erfolgen. — A. Oksala und A. Lehtinen (36) haben mit Hilfe des Impuls-Schallgerätes Untersuchungen über die **diagnostische Verwendung von Ultraschall** in der Augenheilkunde angestellt. Es lassen sich damit selbst röntgenologisch unsichtbare Fremdkörper in Auge und Orbita nachweisen. Auch kann man ermitteln, ob eine Ablatio retinae durch einen Tumor bedingt ist oder nicht. Mit der geschilderten Methode lassen sich Messungen des Augendurchmessers vornehmen.

Intraokularer Druck. Glaukom. Buphthalmus. Rohrschneider konnte 1950 in Übereinstimmung mit Ehrhardt als **Folge des Elektroschocks** (ES) eine nachhaltige **Senkung des Augenbinnendruckes** feststellen. Eine rein mechanische Erklärung dieses Phänomens durch Massagewirkung der krampfenden Augenmuskel wurde jedoch in Frage gestellt. Seit 1951 wurden hierzu vorwiegend Untersuchungen am Kaninchen durchgeführt. Nach H. J. Küchle und W. Rohrschneider (29) spricht der protrahierte Verlauf der nach Elektroschock meist auftretenden Senkung des Augenbinnendrucks (59%) gegen die Annahme, daß die während und nach der Stromeinwirkung nachgewiesenen kurzfristigen Blutdruckschwankungen eine entscheidende Rolle für die Augendruckänderungen spielen. Dagegen dürfte vielleicht das periphere Krampfgeschehen von Bedeutung sein. Beobachtungen nach forcierter Muskelarbeit und die Ergebnisse von ES-Versuchen nach vorhergehender Lähmung durch Myanesin sprechen mit gewisser Wahrscheinlichkeit hierfür. Damit erhob sich die Frage, ob eventuell während der Muskelkrämpfe in der Muskelsubstanz Stoffe entstehen, die auf humoralem Wege die vorübergehende Augendrucksenkung bewirken. Injektionsversuche mit Milchsäure, Brenztraubensäure, Adenosin und Lacarnol ergaben keine Anhaltspunkte. In weiteren Versuchen mit Seruminjektionen ließ sich die Annahme von Wolff und de Jongh (56), daß während eines Muskelkrampfes ein übertragbarer spezifisch augendrucksenkender Stoff entstünde nicht bestätigen. Die lokale Anwendung von „Krampfblut", „Krampfserum" und „Krampfliquor" führte nicht zur Drucksenkung. Das des öfteren nach Seruminjektionen beobachtete vorübergehende Absinken des Augendruckes konnte bei geeigneter Versuchsanordnung auch mit „Leerserum" erzielt werden und ist als Folge einer anaphylaktischen Reaktion gegenüber körperfremden Eiweiß anzusehen. — Nach Vergleichsuntersuchungen von L. P. Agarwal und S. R. K. Malik (1) hat

sich **Diamox in der prä- und postoperativen Glaukombehandlung** ausgezeichnet bewährt. Zwei bis drei Tage vor der Operation werden 500—1000 mg Diamox verabfolgt, die Therapie wird nach Iridenkleisis noch eine Woche lang fortgesetzt. Unter dem Einfluß des Medikamentes kommt es zu einer raschen Wiederherstellung der Vorderkammer. Bei 42% der nichtbehandelten 50 Vergleichsfälle bestand am fünften Tag post operationem noch eine flache Vorderkammer gegenüber 6% bei den mit Diamox behandelten Patienten. — Als druckregulierenden Eingriff bevorzugt F. W. Law (30) beim **Buphthalmus die Iridenkleisis.** Bei Trepanation kann leicht Subluxation und nachfolgende Trübung der Linse erfolgen. Gegenüber der Zyklodiathermie macht Verf. geltend, daß ein abflußverbessernder Eingriff günstiger sei als ein sekretionshemmender. Weiter glaubt er nicht, daß durch die Kammerwinkel-Einschneidung bei der Goniotomie ein dauernder Abflußweg geschaffen werde, da Anlage des Schlemmschen Kanals vielfach fehlt. Seit 1945 mußte die Iridenkleisis bei einem Patienten zweimal vorgenommen werden, bei den übrigen 14 Patienten führte der Eingriff zur palpatorischen Druckregulation. Die Operation ist so einfach wie möglich: Am nach unten gerollten Bulbus wird oben ein Bindehautlappen präpariert und mit der Lanze eine limbusparallele Inzision von 4 mm vorgenommen. Auf langsamen Abfluß des Kammerwassers wird geachtet, um eine Dislokalisation der Linse zu vermeiden. Die Iris wird gefaßt, in die Wunde vorgezogen und radiär eingeschnitten, so daß ein Schenkel fest eingeklemmt bleibt, während der andere zurücksinkt.

Tumoren. An einem Krankengut von 55 operierten und histologisch untersuchten intraorbitalen Geschwülsten wird von A. Nover und H. W. Zielinski (35) die **Differentialdiagnose der Orbita- und Optikustumoren** geschildert. Neben der Protrusio bulbi, die nur selten fehlt, fand sich eine zusätzliche seitliche Verdrängung des Bulbus ausschließlich bei Orbitatumoren. Am Augenhintergrund kommt die Netzhautfältelung nur bei Orbitatumoren vor, sonst fanden sich Atrophie und Stauungspapille. Bei Optikusgeschwülsten bestand 17mal eine genuine Atrophie, 8mal eine Stauungspapille und stets eine erhebliche Visusverminderung. Hier hängt der Fundusbefund von Entstehungsort und Ausbreitungsweg der Geschwülste ab. Es lassen sich klinisch ein intrakanalikulärer und ein intrakranieller Wachstumstyp unterscheiden. Bei den Optikustumoren kommt es nur sehr selten zu isolierten Augenmuskelparesen, bei den Orbitaltumoren fast in Dreiviertel der Beobachtungen. Die Vorgeschichte der Orbitatumoren beginnt meist mit einer Protrusio bulbi, während die Erkrankung durch eine Sehnervengeschwulst sehr häufig mit Visusherabsetzung beginnt. Hier ist die Anamnese meist kurzfristig. Auch das Erkrankungsalter ist wichtig. Der Optikustumor ist eine Erkrankung der ersten zwei bis drei Lebensdezennien, Durchschnittsalter der Gliompatienten nach Lundberg 12,6 Jahre. Demgegenüber kommen die Geschwülste der Orbita in der Regel im höheren Alter (5. bis 7. Lebensjahrzehnt) gehäuft vor. Exophthalmometrie, Piezometrie und Gesichtsfelduntersuchung stellen weitere differentialdiagnostische Hilfen dar. Bei Optikusgeschwülsten ist das Foramen opticum im Röntgenleerbild fast stets, z. T. recht erheblich erweitert, bei Orbitalgeschwülsten ist dagegen eher die Orbitawand beteiligt. Karotisarteriographie erbrachte in 8 von 12 besonders gelagerten Fällen (fragliche intrakranielle Ausbreitung, Gefäßprozeß) eindeutige Befunde. Die Verdrängung der A. ophthalmica gibt eine Negativdarstellung, die sogenannte Tumoranfärbung eine positive Darstellung der Geschwulst. — Von H. Gasteiger und H. Nonnenmacher (14) werden einige Faktoren besprochen, die für **Fehldiagnosen bei malignen intraokularen Tumoren** verantwortlich zu machen sind. In den angeführten fünf Fällen — bei drei Patienten ergab die histologische Untersuchung ein Melanozystoblastom, bei den beiden anderen ein Glioma retinae — war eine sichere Diagnosestellung erst in der Zeitspanne zwischen ½ und 2 Jahren möglich. Durch Verdacht auf retinale Blutung, negativen Befund bei Durchleuchtung mit der Sklerallampe, uncharakteristisches Punktionsresultat, scheinbare Rückbildung des Prozesses (hier bedingt durch Zerfallserscheinungen) wurde die Tumordiagnose anfänglich in Frage gestellt und eine Operation hinausgezögert. Auch bei fraglichen Malignomen ist möglichst früh die Enukleation auszuführen, vor allen Dingen dann, wenn ein brauchbares System in dem erkrankten Auge nicht mehr vorhanden oder nicht mehr zu erwarten ist. — Zur Vermeidung störender Blutungen im Augenblick der Durchschneidung des Sehnerven bei der Enukleation empfiehlt M. Weihmann, Mexiko (53), in der Arbeit: **„Die unblutige Enukleation"**, die Schneideklemme „Neurotom". Das in den Chiron-Werken (USA) hergestellte Modell besteht aus zwei Teilen: einer Halteklemme und einem sichelförmigen Messer, das in einem der Klemmen-Branchen entlanggleitet. Da die Klemme die Form der Enukleationsschere aufweist, gelingt es leicht, durch Einführung in der üblichen Weise den Sehnerven zu umfassen und die Klemme zu schließen. Mit zwei Fingern kann die Sichel aus dem Instrument herausgezogen und der Sehnerv blutungsfrei durchtrennt werden. Das kurze Liegenlassen der Klemme nach Beendigung der Operation verhütet Nachblutungen. — Insbesondere bei Kleinkindern wird die **Behandlung des orbitalen Angioms mittels Punktion respektive Absaugung des Blutinhaltes** von V. Spanyol (47) empfohlen, da man sich eventuell die Exstirpation durch Orbitomie oder Krönleinsche Operation ersparen kann. Der Einstich erfolgt am oberen äußeren Orbitalrand parallel mit der Orbitalwand in einer Tiefe von 4—5 cm. Es ist ratsam, nach beendeter Absaugung etwas Luft anzuziehen, damit ein negativer Druck entsteht und Kollaps der Alveolarwände erfolgt.

Literaturverzeichnis: 1. Agarwal, L. P. u. Malik, S. R. K.: Brit. J. Ophthal., 41 (1957), S. 613. — 2. Babel, J.: Ophthalmologica, 133 (1957), S. 295. — 3. Badtke: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., 153 (1957), S. 231. — 4. Banister P. u. Locke, C.: Canad. med. Ass. J., 76 (1957), S. 81. — 5. Betke, K. u. Reuß, G.: Kinderärztl. Prax., 24 (1956), S. 345. — 6. Bialasiewicz, A.: Klin. Mbl. Augenhk., 131 (1957), S. 536. — 6a. Bing, E.: Dr. Dissertation Univ.-Augenklinik Basel (1957). — 7. Brehme, Th.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 302. — 8. Breuning, M.: Geburtsh. Frauenhk., 17 (1957), S. 454. — 9. Busch, K.-Th.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 304. — 10. Csapody, J.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 272. — 11. Fenton, R. H.: Ophthalmologica, 133 (1957), S. 1. — 12. François, J., Vanderstraeten, M. u. Neetens, A.: Ophthalmologica, 128 (1954), S. 73. — 13. Gall, J.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 29. — 14. Gasteiger, H. u. Nonnenmacher, H.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 293. — 15. Gregory, I. D. R.: Brit. J. Ophthal., 41 (1957), S. 321. — 16. Günther, G.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 343. — 17. Guy, L. P. u. Lamman, J. T.: Pediatrics (1956), S. 247. — 18. Habegger, H. u. Ingalls, Th. H.: Ophthalmologica, 133 (1957), S. 288. — 19. Hirsch, P.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 776. — 20. Horowitz, E.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 421. — 21. Houlton, A. C. L.: Trans Ophthal. Soc. U. K., 76 (1956), S. 519. — 22. Janert, H.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 633. — 23. Kästner, M.: Klin. Mbl. Augenheilk., 130 (1957), S. 304. — 24. Kaufmann, H. J.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 982. — 25. Kinsey, V. E., Jacobus, J. T. u. Hemphill, F. M.: Arch. Ophthal., 56 (1957), S. 481. — 26. Kirsch, R. E.: Arch. Ophthal., 58 (1957), S. 641. — 27. König, B., Havel, J. u. Holusa, R.: Acta univ. palackianae olomucensis (tschech.), 10 (1956), S. 167. — 28. Kuběna, K.: Acta univ. palackianae olomucensis (tschech.), 10 (1956), S. 141. — 29. Küchle, H. J. u. Rohrschneider, W.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., 159 (1957), S. 88 u. 433. — 30. Law, F. W.: Arch. Ophthal., 58 (1957), S. 357. — 31. Lomičková, H. Melichar, V. u. Otradovec, J.: Acta univ. palackianae olomucensis (tschech.), 10 (1956), S. 149. — 32. Malhotra, M.: Brit. J. Ophthal., 41 (1957), S. 616. — 33. Manschott, W. A.: J. Ophtal. soc. Nr. 17 (1956), S. 35. — 34. Mylius, K. u. Witt, G.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 145. — 35. Nover, A. u. Zielinski, H. W.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 577. — 36. Oksala, A. u. Lehtinen, A.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 387. — 37. Oppel, O.: Vortrag 61. Zusammenkunft d. DOG. 1957. — 38. Platz, A. u. Eastham, A. B.: Arch. Ophthal., 57 (1957), S. 724. — 39. Potocek, O.: Acta univ. palackianae olomucensis (tschech.), 10 (1956), S. 155. — 40. Remky, H.: Vortrag 61. Zusammenkunft d. DOG. 1957. — 41. Rintelen, F. u. Hotz, G.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 1198. — 42. Schilf, E. u. Wilschke, K.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 266. — 43. Schlitter, K.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 544. — 44. Schönenberger, F.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 35. — 45. Serpell, G.: Trans. Ophthal. Soc. Aust., 15 (1956), S. 175. — 46. Sobhy, H.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 111. — 47. Spanyol, V.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 448. — 48. Stark, H.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 165. — 49. Terry, T. L.: Amer. J. Ophthal., 25 (1942), S. 203. — 50. Wagner, G.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 326. — 51. Warburg, O.: zit. n. Brehme, Th. — 52. Weber, J.: Klin. Mbl. Augenheilk., 131 (1957), S. 78. — 53. Weihmann, M.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., 159 (1957), S. 351. — 54. Weisel u. Swan: Arch. Ophthal., 58 (1957), S. 126. — 55. Williams, C. E.: Z.ärztl. Fortbild., 51 (1957), S. 926. — 56. Wolff u. de Jongh: zit. n. H. J. Küchle u. W. Rohrschneider. — 57. Yankauer, A. u. a.: N. Y. St. J. Med., 56 (1956), S. 1474. — 58. Zahn, K.: Ophthalmologica, 134 (1957), S. 47.

Buchbesprechungen

H. Spieß: **Schutzimpfungen.** Unter Mitarbeit von F. Hansen, K. Petzelt, W. Schäfer, R. Schindler, O. Vivell, H. Wiesener u. R. Wohlrab. 356 S., 41 z. T. mehrfarb. Abb., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1958. Preis: Gzln. DM 56,—.

Unter den Neuerscheinungen des medizinischen Buchmarktes hat man seit langem eine Abhandlung über die Schutzimpfungen vermißt. Es ist zu begrüßen, daß mit dem vorliegenden Werk diese Lücke geschlossen wurde. Das Wort „Schutzimpfungen" wird im weitesten Sinne verstanden. Es wurden auch die passiven Immunisierungen gegen Diphtherie, Masern usw. miteinbezogen, was eigentlich nicht zum Begriff Schutzimpfungen gehört. In diesem Zusammenhang ist gegen die Grundanlage des Buches einzuwenden, daß man einzelnen Impfungen nicht immer den Raum zubilligte, der ihrer praktischen Bedeutung entspricht. So ist es nicht verständlich, warum der Herausgeber bei einer Gesamtzahl von 356 S. nur 33 für die doch so wichtige Pockenschutzimpfung verwendet, während weniger bedeutsame oder

problemreiche Impfungen wie die Scharlachschutzimpfung 10, die Keuchhustenschutzimpfung 29 oder gar die Polioschutzimpfung 39 Seiten einnehmen.

Für die einzelnen Kapitel wurden namhafte Autoren gewonnen: *H. Wiesener* für Diphtherie- und Scharlachschutzimpfung, *H. Schäfer* für Typhus-, Paratyphus-, Cholera- und Pestschutzimpfung, *R. Schindler* für Tollwutschutzimpfung, *O. Vivell* für Polio- und Grippeschutzimpfung, *R. Wohlrab* für Pocken- und Flecktyphusschutzimpfung und *K. Petzelt* für die gesetzlichen Grundlagen der Impfung und Fragen der Impfschädengesetzgebung.

Es kann hier nicht auf alle — teilweise ausgezeichneten — Abschnitte eingegangen werden. Die Tatsache, daß verschiedene Bearbeiter beteiligt sind, bringt es mit sich, daß auch unterschiedliche Meinungen vertreten werden. So wird z. B. auf S. 11 und 56 über eine diaplazentär erworbene Tetanusimmunität berichtet, was man auf S. 53 wieder ablehnt. Der Begriff der „anamnestischen Reaktion" erhält auf S. 8 eine klare Definition, während er auf S. 59 anders angewandt wird. Wenn man auf S. 37 bei Krampfkindern eine Diphtherieschutzimpfung widerrät, müßte man auch die Pertussisschutzimpfung in diesen Fällen ablehnen und nicht auf S. 87 ausländische Erfahrungen übernehmen. Man kann in verschiedenen Punkten, so z. B. über die Notwendigkeit einer Ausdehnung der Pertussisschutzimpfung bis ins 3. Lebensjahr anderer Meinung sein, die Diskussion wird dadurch nur angeregt.

Im Abschnitt Pockenschutzimpfung vermißt man die Beziehung zur Praxis. Der klinische und theoretische Teil enthält einige Widersprüche und gibt manchmal zu Fehldeutungen Anlaß. Den so wichtigen Kontraindikationen ist nur eine Seite gewidmet. Das Verbot der Impfung von Krampf- und Ekzemleidenden innerhalb Jahresfrist wird z. B. nicht erwähnt. Weiterhin führt der Verf. z. B. Krämpfe unter den normalen Impfreaktionen auf oder betrachtet eine „recht erhebliche Allgemeinreaktion" als Norm, während dies nur für etwa 20% der Geimpften zutrifft. Man kann dem Verf. auch nicht beistimmen, wenn er die „Konstitution" als Faktor, der die Impfung beeinflußt, ansieht.

Fieber wird bei Wiederimpflingen „fast nicht gemerkt", man stellt es immerhin bei etwa 10% der Geimpften mit beschleunigter Pustelreaktion fest. Das Eccema vaccinatum ist unter den Hautmanifestationen keineswegs die „häufigste" Komplikation, es ist im Gegenteil extrem selten. Trockene Behandlung ist bei Vaccina serpiginosa nicht zu empfehlen, sondern hier sind in Ausnahmefällen feuchte Umschläge zur Ablösung der Krustendecke besser angebracht. Die Vaccina gangraenosa ist ein klinischer Begriff, beruht auf fehlerhafter Antikörperbildung (bei Agammaglobulinämie) und hat mit der nekrotisierenden Tendenz gewisser Impfstoffe nichts zu tun. Letztere tritt nach unseren bisherigen Erfahrungen in fest haftenden Krusten in Erscheinung. Im virologischen Abschnitt fällt die „leichte" Übertragbarkeit des Variolavirus auf das Rind (S. 176) auf. Dies widerspricht allen bisherigen Erfahrungen. Schließlich sei noch auf einige Ungenauigkeiten dieses Kapitels aufmerksam gemacht: So gibt es z. B. nach Variolation keine generalisierte Vakzine (S. 189), auch kennt man keine Abschwächung des Pockenvirus nach Menschenpassage (S. 177).

Diese Einwände sollen den Wert des Buches nicht schmälern. Es gibt sowohl den Theoretikern als auch den in der Praxis tätigen Impfärzten eine Fülle von Anregungen, so daß das Werk sich viele Freunde schaffen wird. Papier und Ausstattung entsprechen der Tradition des Verlages.

Dr. med. *W. Ehrengut*, Bayer. Landesimpfanstalt, München

R. Thiel: **Der Diabetes mellitus ein Gefäß-Problem?** Ein ophthalmologischer Beitrag zur Entstehung und Art des diabetischen Gefäß-Schadens. (Bücherei des Augenarztes. 25. Heft), 58 S., 29 z. T. farb. Abb. und 6 Tab., Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart 1956. Preis: Kart DM 13,40.

An Hand zahlreicher ausgezeichneter Abbildungen vom Augenhintergrund, wirkungsvoll ergänzt durch histologische Präparate der Netz- und Aderhaut, wird festgestellt, daß die diabetische Schädigung nicht nur die Kapillaren, sondern alle Gefäßabschnitte der Retina betrifft. Eine differenzierte Betrachtung des Augenhintergrundes läßt erkennen, daß der Altersdiabetes vorwiegend durch punkt- und strichförmige Blutungen, fettige Degenerationsherde und Zeichen der Gefäßsklerose gekennzeichnet ist. Der Fundus des jugendlichen Diabetikers wiederum zeichnet sich durch Hypertrophie der Netzhautkapillaren, Wundernetzbildung, Kapillar- und Venenwandaneurysmen, anämische Bezirke und in späteren Stadien durch Blutungen in den Glaskörper mit Schwartenbildung aus.

Morphologisch liegt eine Wanddegeneration vor mit Einlagerung von Mukopolysacchariden und anderen Glykoproteiden sowie Fett und Glykolipoiden. Einlagerungen derartiger Schlackenstoffe finden sich zwar auch bei Arteriosklerose, Thrombose und Glaukom. Art und Umfang ihrer Speicherung in der Kapillarwand scheinen jedoch für den Diabetiker spezifisch zu sein. Alle Wandbestandteile werden gleichzeitig befallen. Daraus entstehen Aneurysmen und Verschlüsse. Diese auch in der Uvea nachweisbaren Gefäßveränderungen finden sich z. B. ebenso in Niere, Pankreas, Milz, Nebenniere, Haut. Der lange bestehende Diabetes kann daher als eine Gefäßerkrankung mit dem hervorstechenden Merkmal einer Kapillaropathie charakterisiert werden.

Ursächlich wird daran gedacht, daß die diabetische Stoffwechselstörung zu Verschiebungen der Konzentration anorganischer Ionen an den Grenzflächen führt. Die Permeabilitätsstörung bewirkt wiederum einen Ausfall von Mukopolysacchariden in den Kapillarwänden. Diese Vorgänge werden durch einen gestörten Hormonhaushalt (ACTH und Cortison) mitbestimmt.

Bei der Erörterung der Entstehung der typischen diabetischen Merkmale in Netz- und Aderhaut wird auch die Frage diskutiert, inwieweit das Insulin durch seine antigenen Eigenschaften (Fremdeiweiß!) den diabetischen Kapillarschaden beeinflußt.

Anschließend werden Anregungen für Verhütung und Behandlung der diabetischen Gefäßschäden gegeben, wobei auch die peroralen Medikamente als Fortschritt in der Behandlung des Diabetes gewürdigt werden. Die Vorschläge zur Verhütung und Beseitigung der diabetischen Gefäßkomplikationen beziehen sich auf kapillarabdichtende Mittel, die Verbesserung der Durchblutung mit gewebseigenen gefäßerweiternden Stoffen sowie Mittel zur Verbesserung der Permeabilität der Kapillarwände (Depolymerisation hochvisköser Substanzen durch Hyaluronidase).

Schließlich sollen Ärzteorganisationen und Gesundheitsbehörden, besonders in „regsamen und wohlhabenden Bevölkerungskreisen" durch sachkundige Aufklärung auf die Gefahren einer unzweckmäßigen Lebensweise und Ernährung hinweisen.

Prof. Dr. med. *F. Hollwich*, Frankfurt a. M.

E. Hafter: **Praktische Gastroenterologie** mit Beiträgen von H. W. Hotz und F. Deucher. 380 S., 148 Abb. in 258 Einzeldarstellungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956. Preis: Gzln. DM 48,—.

Das vorliegende Buch stammt aus der Feder eines praktizierenden Gastroenterologen, der sich in der Welt umgesehen hat. Aus dieser Feststellung ergeben sich die besonderen Merkmale, die Schilderung nach Gesichtspunkten der Praxis, der Verzicht auf ausführliche Literaturangaben und auf theoretische Spekulationen. Dazu treten die sorgfältig eingefangenen Lehrmeinungen diagnostischer und therapeutischer Methoden ausländischer Forscher, unter denen der Einfluß der französischen Schule besonders deutlich sichtbar wird. Der Vorzug der gewählten Darstellungsform liegt naturgemäß in der größeren Klarheit, die dadurch erkauft werden muß, daß die Richtlinie an die Stelle der die praktischen Erwägungen störenden Problematik tritt. Eine Fülle von Material wurde auf engem Raum verarbeitet. Lesenswert sind auch die Beiträge von Hotz und Deucher. Instruktive Röntgenbilder und eine ausgezeichnete Gesamtausstattung heben den Wert des Buches, das jedem Arzt empfohlen werden kann, der sich über die modernen Methoden der praktischen Gastroenterologie schnell zu orientieren wünscht.

Prof. Dr. med. *N. Henning*, Erlangen.

Hans Alm: **Einführung in die Mikrowellentherapie.** 147 S., 103 Abb., Berliner medizinische Verlagsanstalt GmbH., Berlin-Lichterfelde 1957. Preis: geb. DM 18,80.

Das vorliegende Buch ist eine einfache, lediglich auf die Praxis der Mikrowellentherapie ausgerichtete Anweisung in guter Ausstattung, übersichtlichem Druck und mit vielen eingeschalteten, häufig schematisch gehaltenen Abbildungen und Skizzen. Die Stoffgliederung ist in der für die Kurzwellentherapie üblichen Form durchgeführt. Ob das Erscheinen des Buches, das nur einen Sektor der gesamten Kurzwellentherapie behandelt und lediglich auf die Anwendung der Mikrowellengeräte zugeschnitten ist, einem echten Bedürfnis entspricht, muß erst die Zeit beweisen. Die physikalische Therapie leidet ja darunter, daß zu häufig mit großem Optimismus Verfahren propagiert werden, deren tatsächliches Indikationsgebiet in keinem rechten Verhältnis zu dem Aufwand steht, der damit getrieben wird.

Priv.-Doz. Dr. med. *F. E. Stieve*, München

L. Meyler: **Side Effects of Drugs.** Untoward Effects of Drugs as Reported in the Medical Literature of the World dur-

ing the Period 1955—1956. 128 S., The Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1957. Preis: Gzln. DM 16,50.

Erfreulicherweise wurde mit diesem ersten Nachtragsband für 1955/1956 die Reihe der beabsichtigten jährlichen Überblicke über Arzneimittelnebenwirkungen eröffnet. Im Vorwort wird schon der nächste Band für 1958 angekündigt. Damit wird der Arzt über mögliche Schädigungen auch durch moderne Arzneistoffe fortlaufend unterrichtet. Ein großes Inhaltsverzeichnis (10 Seiten) gestattet eine schnelle Orientierung. Die Benennung der Arzneimittelpräparate erfolgt nicht nur nach dem geschützten Namen der Herstellerfirma, sondern auch nach den zum Teil international vereinbarten „Generic Names". Es ist naturgemäß bei einer kurzen Aufzählung solcher Nebenwirkungen nicht möglich, ihre Bedeutung für die Festlegung von Kontraindikationen und ihre Häufigkeit genauer zu begründen. Daher ist die zahlreiche Aufführung der jeweiligen Literaturstellen (ohne Namen der Autoren) besonders wertvoll. Bei einer Durchsicht des Verzeichnisses fallen einige wichtige Kapitel auf: Antihistaminika, Chemotherapeutika, Antibiotika, Cortison, Phenylbutazon (Irgapyrin). Aber auch für Rauwolfia-Alkaloide, neue „Ataraktika", Blutersatzpräparate, Hyaluronidase-, Kationenaustauscher-Präparate und manche als indifferent geltende Mittel finden sich Einzelbeispiele von beobachteten Nebenwirkungen, z. T. im Sinne von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Prof. Dr. med. *L. Lendle*, Göttingen.

Charlotte Auerbach: **„Gefährdete Generationen", Erbgesundheit im Atomzeitalter.** 114 S., 63 Abb. im Text und auf 8 Kunstdrucktafeln. Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1957. Preis: kart. DM 5,80.

„Die Vererbungswissenschaft", sagt die Verfasserin in ihrem Vorwort, „hat mehr als jedes andere Gebiet der Biologie eine eigene Fachsprache und eine eigene mathematische Symbolik entwickelt", wodurch eine Atmosphäre geschaffen ist, die den uneingeweihten Leser oft abschreckt. Demgegenüber hält sie es für möglich, diese Wissenschaft „ohne Schachbrett-Diagramme und Spaltungsverhältnisse zu erläutern". Wie ihr das, mit Hilfe von 46 Strichzeichnungen und einer Reihe fotografischer Tafeln gelungen ist, verdient höchste Bewunderung. Der „Tanz der Chromosome" z. B., in der die Chromosome als kleine Männchen dargestellt sind, kann bei flüchtigem Anschauen einen etwas kindlichen Eindruck machen, ist aber mit so viel Verständnis und Einfühlung ausgeführt, daß der Gedanke an eine übertriebene Popularisierung bei näherer Betrachtung gar nicht aufkommen kann. Das Büchlein ist geradezu das Musterbeispiel einer allgemeinverständlichen Darstellung komplizierter wissenschaftlicher Ergebnisse. In dieser höchst gelungenen Weise werden in 9 Kapiteln die Spaltungsverhältnisse und die spontane und künstliche Entstehung der Mutationen dargestellt, sowie auch besonders die Bedeutung der Röntgenstrahlen für die Erzeugung der Mutationen und ihre Gefahren für die weitere Entwicklung der Rasse. Schade ist nur, daß gewissermaßen „das letzte Kapitel" fehlt: Nämlich eine Darlegung der praktischen Maßnahmen, die in Frage kommen, um die Gefahr, die der Menschheit durch den übermäßigen Gebrauch radioaktiver Strahlen droht, zu bannen, oder wenigstens einzuschränken.

Prof. Dr. med. *H. W. Siemens*, Leiden

H. Koenigsfeld: **Ärztliches Rechtsbrevier.** 100 S., J. F. Lehmanns Verlag, 1958. Preis: brosch. DM 6,30; Ln. DM 8,80.

Mit klugem Bedacht hat der Verfasser eine Auswahl der wesentlichen Tatbestände und Rechtsfragen zusammengestellt, gegen die der Arzt in seiner Berufsausübung am ehesten zu verstoßen Gelegenheit hat und die ihn dann ggf. straffällig und/oder haftpflichtig werden lassen. An Hand der einschlägigen Gesetzesbestimmungen gibt er einen kurzgefaßten, leichtverständlich gehaltenen Überblick über die Grundzüge der herrschenden Rechtsauffassung, ohne auf die den einzelnen Tatbeständen anhaftenden Problemstellungen im einzelnen einzugehen. Damit vermittelt er dem Neuling auf dem für jeden Arzt wichtigen Wissensgebiet eine knappe und übersichtliche Orientierungsmöglichkeit, aber auch dem Kenner der Materie bieten sich zwischen den Zeilen Durchblicke auf manche noch zweifelhafte und bisher nicht eindeutig gelöste Fragestellung.

Prof. Dr. med. Dr. jur. *H. Göbbels*, Hamburg

D. Brück, W. Ackermann und Chr. Scharfbillig: **„Was gibt es Neues in der Medizin?"** Spiegelbild der medizinischen Presse. Zeitschriftenreferate aus den Jahren 1956/57, 8. Jahrgang, unter Mitarb. v. E. Brau, J. Fuchs, W. Heesen und A. Kemper. 1184 S., Schlüter'sche Verlagsanstalt und Buchdruckerei, Hannover 1958. Preis: Gzln. DM 25,—.

Wenn auch jeder Abonnent einer med. Wschr. in der Lage ist, aus deren Sachverzeichnis mühelos Hinweise auf eine Fülle von Materien zu entnehmen, so entgeht ihm dabei — wenn er sich nicht die Zeit nimmt, die Schrifttumsverzeichnisse der aufgefundenen Aufsätze zu studieren und, was schwieriger ist, die betr. Blätter zu beschaffen — doch der aus räumlichen Gründen hier z. T. nicht referierte Inhalt der anderen Fachblätter. Eine ergänzende Übersicht vermittelt ihm „Was gibt es Neues in der Medizin?", das alljährlich in stattlichem Umfang erscheinende Referatenwerk. Es bespricht die Neuerscheinungen des Berichtsjahres knapp, aber doch so ausführlich, daß der Leser Positives daraus entnehmen kann und vor allem in Einzelheiten gehende Anweisungen zur Therapie erhält. Hinweise auf einschlägige Artikel der früheren Jahrgänge vervollständigen den Überblick.

Dr. med. *H. Spatz*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Medizinisch-Wissenschaftliche Gesellschaft der Medizinischen Akademie Erfurt

Sitzung am 29. Januar 1958

U. Köhler: **Atmosphärische und kosmische Einwirkungen auf den Menschen.** Man darf annehmen, daß die zur Diskussion stehenden Umwelteinflüsse schon so lange bestehen, wie der Mensch auf der Erde lebt. Um so erstaunlicher ist die Tatsache, daß ihre wissenschaftliche Durchdringung erst im 20. Jahrhundert möglich geworden ist. Die Ursachen dafür liegen vor allem in der Komplexität der das Wetter bildenden Faktoren. Während ältere Korrelationen mit einigen schon länger bekannten Wetterfaktoren zu keinen verwertbaren Ergebnissen führten, leitete die Entdeckung der verschiedenen Luftkörper durch die norwegische Meteorologenschule zu Beginn unseres Jahrhunderts die Geburtsstunde der modernen Meteorobiologie ein.

Nach einer kurzen Übersicht über die gegenwärtig geltenden meteorologischen Anschauungen werden die Ergebnisse moderner Korrelationen demonstriert, aus denen die Bedeutung der Frontendurchgänge eindringlich hervorgeht. Daraus ergeben sich die Fragen nach der Berechtigung kausaler Verknüpfungen auf Grund zeitlicher Zusammenhänge und schließlich nach dem in den Wetterfronten wirksamen biotropen Agens. Die dafür hauptsächlich in Frage kommenden physikalischen Faktoren werden diskutiert. Dabei hat sich in letzter Zeit immer mehr die Bedeutung elektrischer Hochfrequenzen solarer Mikrowellen sowie der kosmischen Strahlung ergeben. Der erstmals für die sogenannte Wettervorfühligkeit nachgewiesene Zusammenhang mit gewissen Vorgängen auf der Sonnenoberfläche leitet auf die Zusammenhänge zwischen irdischer Atmosphäre und Kosmos über, die besonders an Hand der bereits vorliegenden Befunde über die Wirkung der kosmischen Strahlung auf biologisches Material eröffnet werden.

Abschließend wird die Vermutung ausgesprochen, daß das z. Z. laufende Geophysikalische Jahr eine wesentliche Bereicherung unseres Wissens auch auf diesem noch so jungen Gebiet der Naturwissenschaften und interessanten Grenzgebieten der Medizin bringen wird. *(Selbstbericht)*

Medizinische Gesellschaft Mainz

Sitzung am 17. Januar 1958

R. G. Jaeger, Braunschweig: **Aktuelle Fragen der Dosimetrie.** Durch die ständig sich erweiternde Anwendung energiereicher Strahlung und die Sorge um die Strahlengefährdung der Menschheit ist das Interesse für die Frage der radiologischen Strahlenmeßtechnik weit über das engere medizinische Fachgebiet hinausgewachsen. Von den vielen Dosis-Maßeinheiten, in denen man z. B. die zulässigen Strahlendosen anzugeben pflegt, sind nur einige international anerkannt, und zwar zunächst das „Rad" als Einheit der Energiedosis, d. h.

derjenigen Dosis, die den im Gewebe umgesetzten Energiebetrag mißt. Dieser ist aber der Messung nicht direkt zugänglich, sondern kann z. B. aus einer Ionisationsmessung in einem kleinen Luftvolumen ermittelt werden. Die sog. „Ionendosis" wird in „Röntgen" (r) gemessen. Unter Standardbedingungen bildet das „Röntgen" die internationale Grundlage der gesamten Dosimetrie. Die Ionendosis ist in der allgemeinen Form, die von den deutschen Fachleuten vorgeschlagen wurde, für Röntgen- und Gammastrahlen aller Energien, für α- und β-Strahlen anwendbar; die Neutronen nehmen eine Sonderstellung ein. Das „Rem" als Einheit der biologischen Wirkungsdosis ist international noch nicht anerkannt. Die Dosis von radioaktiven Isotopen wird durch die Beziehung zu ihrer Aktivität in Curie als Dosiskonstante festgelegt. Ein besonders wichtiges Gebiet der Dosimetrie bildet neben der Messung sehr hoher und sehr kleiner Dosisleistungen, der klinischen Dosimetrie der β-Strahlung und der Neutronen die genaue Messung inkorporierter Strahlungsträger. Mit Hilfe von Kammern und Szintillationskristallen, die die Untersuchungsperson allseitig umgeben, kann die vom lebenden Organismus ausgehende Strahlung lokalisiert, der Größe nach gemessen und spektrometrisch analysiert werden. Solche Untersuchungen sind auch von grundlegender Bedeutung für die Messung der Eigenaktivität der Bevölkerung am Beginn des sog. Atomzeitalters.

E. v. Wasielewski: **Epidemiologie und Nachweis des Grippevirus.** Nach einer Darstellung der wichtigsten epidemiologischen Einzelfragen der Grippe, wie Bedeutung der verschiedenen Grippevirustypen, Übertragungs- und Ausbreitungsmodus des Virus, Keimträgertum, meteorologisch-biotrope Faktoren, Kontagionsindex u. a., werden die Probleme der Varietätenbildung und der periodischen Wiederkehr der Epidemien und Pandemien diskutiert. In diesem Zusammenhang wird auf die experimentellen Befunde der Transduktion und Antigenmodifikation im Sinne neuer Antigenprofile bei Doppelinfektionen und bei Antikörpergegenwart hingewiesen, und das Selektionsproblem neuer Subtypen unter Berücksichtigung ihrer pathogenetischen und epidemiologischen Bedeutung aufgezeigt. Unter Hinweis auf die *Mulder*schen Beobachtungen einer möglichen Antigenverwandtschaft zwischen dem A/Asia/57-Virus und dem Erreger der Pandemie von 1889 erfolgt eine Diskussion der *Francis*schen Vermutung der zyklischen Wiederkehr der Varianten. Zum Schluß werden die Nachweismethoden und die Methoden der Typisierung des Grippevirus erörtert und auf ihre Bedeutung bei der Herstellung geeigneter Impfstoffe hingewiesen.

Hennemann: **Klinische Erfahrungen während der Grippeepidemie 1957.** Die Beobachtungen an 71 Grippekranken während der Epidemie im Herbst 1957 haben gezeigt, daß die Erkrankung unterschiedlich schwer verläuft, je nachdem, ob vorher bereits eine chronische Schädigung des Atemtraktes (Lungenemphysem, chronische Bronchitis, Bronchiektasen, Lungentuberkulose etc.) vorhanden war oder nicht. Patienten mit einer bronchopulmonalen Vorschädigung erkrankten wesentlich schwerer und zeigten auch häufiger pneumonische Komplikationen. Während bei den bis zum Auftreten der Grippe bronchopulmonal gesunden Personen in etwa 45% eine Lungenentzündung festgestellt wurde, zeigten die Vorgeschädigten diese Komplikation in über 75%. Auch die Beeinträchtigung des Herzkreislaufsystems war ausgeprägter. Neben der toxischen Schädigung des Kreislaufs durch die Grippe muß dafür die bereits mehr oder weniger eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Herzens durch Veränderungen im Sinne eines Cor pulmonale verantwortlich gemacht werden. Eine Aktivierung tuberkulöser Prozesse ließ sich nicht feststellen, obwohl gerade auch bei Tuberkulosekranken der Verlauf der Grippe deutlich schwerer war. An anderweitigen Komplikationen wurde zweimal eine Enzephalitis gesehen, einmal trat im unmittelbaren Anschluß an die Grippe eine Poliomyelitis auf. Acht Patienten sind während der Zeit an der Grippe bzw. deren Komplikationen verstorben. Die tödlich verlaufenden Erkrankungen waren trotz Einsatz aller therapeutischen Möglichkeiten nicht zu beeinflussen. Die Obduktion dieser Fälle ergab die typischen Organveränderungen der malignen Grippe. Die Therapie richtete sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und den vorhandenen Komplikationen.

(Selbstberichte)

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 10. Januar 1958

H. Groß und E. Kaltenbäck (a. G.): **Ätiologische Fragen bei der Idiotie.** Es wird ein zusammenfassender Bericht über 546 anatomisch untersuchte Fälle gegeben, bei denen klinisch ein angeborener oder in den ersten drei Lebensjahren erworbener hochgradiger Schwachsinn mit oder ohne neurologische Ausfallserscheinungen vorlag. Das Material ist im Vergleich mit den von *Benda, Hallervorden-Meyer* und *Malmud* bearbeiteten das größte. Die größte Gruppe ist die der Folgezustände meist paranatal entstandener zerebraler Kreislaufstörungen (103 Fälle). Es folgt die der sogenannten „Befundlosen Idioten" oder Oligoenzephalie *(Benda)* (86 Fälle). Häufig finden sich zerebrale Entwicklungsstörungen (82 Fälle), Mongolismus (65 Fälle) und eine früh einsetzende Epilepsie ohne nachweisbare Ursache (45). Geringer ist die Zahl frühkindlicher Enzephalitiden und Meningitiden (34), unbedeutend die der zerebralen Stoffwechselkrankheiten (9) und thyreogenen Schwachsinnsformen (11). Als eigene Gruppe werden 27 Fälle zusammengefaßt, deren Gemeinsamkeit in einer klinisch-anamnestisch und anatomisch nicht deutbaren Hirnatrophie besteht.

Aussprache: H. Chiari: Ich möchte den Vortragenden fragen, ob die Zahl der echten Mißbildungen des Zentralnervensystems gegenüber früheren Jahren in der Nachkriegszeit zugenommen hat. Hinsichtlich der Mißbildungen anderer Organe besteht nämlich eine derartige Zunahme, wie Untersuchungen am Wiener Pathologischen Institut durch *Flegenheimer* ergeben haben, was sich mit den Angaben der Literatur aus anderen Ländern deckt. F. Brücke fragt, ob in einzelnen Fällen eine Schädigung durch Chinin bewiesen werden konnte. H. Kundratitz: Die interessante Mitteilung über die ätiologischen Fragen bei der Idiotie ist auch für den Pädiater wichtig und bedeutungsvoll, da auch er sich mit diesen Krankheitsformen zu befassen hat. Hier kann ich nur einige Punkte herausgreifen. Bezüglich der Ursachen des Mongolismus, worüber es verschiedene Theorien gibt, ist es interessant, daß im Krankengut von *Steinhof* die Erfahrung eine Bestätigung findet, daß die Zunahme des Mongolismus bis zu einem gewissen Grade mit dem zunehmenden Alter der Gebärenden parallel geht. Erwähnen möchte ich aber, daß in den letzten Jahren die Theorie fast vorherrschend ist, daß der Mongolismus zu den Embryopathien gehört, mit den Schädigungen durch verschiedene Noxen in den ersten Schwangerschaftsmonaten. Dabei sind auch traumatische Einflüsse erwiesen, wie z. B. versuchter Abortus (*Mayerhofer*, Zagreb: Küretten-Mongolismus). Zu dem geringen Einfluß von postnataler Schädigung, z. B. durch Meningitis, Enzephalitis, auf die Zahl von Idiotie kann ich ergänzend erwähnen, daß wir diese Ursachen doch verhältnismäßig oft sehen, besonders an den von ausländischen Ärzten (z. B. Balkanstaaten) an die Klinik eingewiesenen Patienten. Aufgefallen ist mir, daß im Krankengut von *Steinhof* der Kernikterus infolge Blutinkompatibilität bei zu spät oder nicht vorgenommenen Austauschtransfusionen als Ursache nicht aufscheint.

Schlußwort: H. Groß: Zu Herrn *Chiari:* Ein Ansteigen der zerebralen Fehlbildungen nach dem zweiten Weltkrieg kann nicht beobachtet werden. Zu Herrn *Brücke:* Chinin-Intoxikationen während der Schwangerschaft sind dreimal in unserem Material verzeichnet; interessant ein Geschwisterpaar, bei dem die Mutter während des dritten Graviditätsmonats einen Abtreibungsversuch mit hohen Chinindosen unternahm; das erste der Geschwister ein mikrozephaler Idiot, das zweite ein Turrizephalus, bei dem dritten Fall wurde versucht, durch hohe Chinindosen die Schwangerschaft im 7. Monat zu beenden. Folge: schwere zerebrale Kreislaufschädigung, Mikrozephalie. — Zu Herrn *Kundratitz:* Fälle von Kernikterus bzw. von Rhesusinkompatibilität sind nach der Anamnese in wenigen Fällen zu vermuten; da der Tod jedoch meist viele Jahre zurückliegt, fehlt die entsprechende klinische Bestätigung.

(Selbstberichte)

Sitzung am 17. Januar 1958

A. Rosenkranz: **Aktuelle Fragen der Behandlung des Nephrosesyndroms im Kindesalter.** Es wird über die Erfahrungen mit der Steroidhormonbehandlung (Prednison und Prednisolon) bei der Behandlung des Nephrosesyndroms, wie sie an der Univ.-Kinderklinik gewonnen werden konnten, berichtet. Bei der größeren Gruppe von Kindern konnte durch diese Therapie eine weitgehende oder vollständige klinische und serumchemische Remission erzielt werden. Zur Aufrechterhaltung einer erzielten Remission ist eine chronisch-intermittierende Hormonbehandlung notwendig, da sonst rasch und relativ häufig Rezidive auftreten. Bei der zweiten Patientengruppe konnte durch diese Behandlung keine Besserung erzielt werden, und es traten mitunter ausgeprägte Nebenwirkungen wie Hyperazotämie und Hypertension auf. In diesen Fällen wird bei der weiteren Anwendung der Hormone zur Vorsicht geraten oder auch eine Unterbrechung dieser Therapie empfohlen. Die Behandlung des Nephrosesyndroms mit Thiosemikarbazon wird erwähnt und auch dabei auf unterschiedliche Therapieergebnisse hingewiesen.

Aussprache: V. Lachnit weist darauf hin, daß beim nephrotischen Syndrom des Erwachsenen die Prednison- bzw. Prednisolontherapie durchschnittlich mäßigere Erfolge zeitigt als beim Kind, wie eigene Therapieversuche an der II. med. Univ.-Klinik in

Übereinstimmung mit Literaturangaben zeigen. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß beim Kind reine Lipoidnephrosen ohne proliferative Veränderungen und ohne Verdickung der Basalmembranen wesentlich häufiger als beim nephrotischen Syndrom des Erwachsenen sind *(Bell)*. Bei Vorliegen derartiger proliferativer Veränderungen wirken nun die betreffenden Nebennierenrindensteroide nicht mehr so günstig ein, wenn sie nicht etwa zufällig ganz zu Beginn der Erkrankung verabreicht werden. Nordische (*Bjorneboe* u. *M.*) und andere Autoren konnten durch bioptische Nierenuntersuchungen solcher Patienten sogar darlegen, daß bei den Kranken, die eine gute Remission auf die Steroidtherapie erkennen ließen, die beschriebenen entzündlichen Veränderungen vor der Therapie völlig fehlten.

Schlußwort: A. Rosenkranz: Auch im Kindesalter können proliferierende Veränderungen der Glomeruli auch bei klinisch reinem Nephrosesyndrom vorliegen. Wenngleich auch im wissenschaftlich strengen Sinn die Trennung der Nephritis als einer glomulären und der Nephrose als einer tubulären Nierenerkrankung nicht aufrechterhalten werden kann, muß man doch aus diagnostischen und therapeutischen Gründen beide Erkrankungen voneinander abgrenzen.

K. Kundratitz und H. G. Wolf: **Die rezidivierenden Bauchschmerzen im Kindesalter.** Es wird über eigene Untersuchungen bei 200 Fällen chronisch rezidivierender Bauchschmerzen im Kindesalter (Nabelkoliken) berichtet, die an der Universitäts-Kinderklinik in Wien zur näheren Klärung der Ätiologie dieses vieldeutigen Syndroms in den letzten zwei Jahren durchgeführt wurden. Dabei wurden insbesondere die Forschungsergebnisse des letzten Jahrzehnts berücksichtigt und auf die morphologische Veränderung innerhalb des Magendarmtraktes, auf Epilepsieäquivalente und auf allergische Auslösung geachtet. Selbstverständlich wurden auch ältere Untersuchungsmethoden, wie der Nachweis von Würmern, psychischer Veränderungen und vegetative Dysregulation nicht vernachlässigt. Die außerhalb des Magendarmtraktes gelegenen Abdominalerkrankungen wurden nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Es ergab sich an diesem vergleichsweise großen Material, daß über die Hälfte aller Patienten, nämlich 53%, einen organischen Befund bei röntgenologischen Magen-Darm-Passagen aufwies, wobei neben seltenen Einzelfällen die häufigsten Veränderungen waren: Chronische Appendikopathie, Ileitis terminalis catarrhalis, Gastroduodenitis, Enteritis, Enteroptose und Ulcus duodeni. Epilepsieäquivalente konnten wir nur in ganz seltenen Fällen als ursächlich nachweisen, allergische Ätiologien spielen eine etwas größere Rolle. Kurze Hinweise zur Therapie der einzelnen Krankheitsbilder unter Betonung der Tatsache, daß länger dauernde „Nabelkoliken" durchaus ein Grund zur genaueren klinischen Durchuntersuchung sind.

Aussprache: A. Saxl: Bauchschmerzen kleiner Kinder bei negativem Abdominalbefund kommen auch bei beginnender Spondylitis im lumbodorsalen Wirbelsäulenabschnitt vor. Die Diagnose stützt sich bei anfänglich negativem Röntgenbefund auf die durch spastische Kontraktur des Erector trunci fixierte Lendenwirbelsäule. Bei Anlegung eines Gipsbettes schwinden auch die Bauchschmerzen.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Entschließung über Fachgebiet „Gastroenterologie"

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband freipraktizierender Gastroenterologen Deutschlands stellten auf ihrer letzten Tagung in Bad Kissingen fest, daß die Streichung des Fachgebietes der Gastroenterologie und die Beseitigung der Facharztbezeichnung für Magen- und Darmkrankheiten von ihnen in keiner Weise gebilligt wird. Sie stehen auf dem Standpunkt, daß das Fachgebiet der Gastroenterologie heute ein besonders wichtiges, umfangreiches und teilweise sehr kompliziertes Gebiet ist, welches ebenso wie viele andere verdient, als Sonderfach zu bestehen. Sie stellen weiter fest, daß die Gastroenterologie als wissenschaftliches Sonderfach in allen Kulturländern besonders gepflegt wird, während sie bei uns in den letzten Jahren und Jahrzehnten leider vernachlässigt wurde. Sie schlagen den zuständigen Stellen vor, die Frage der Facharztbezeichnung einer erneuten Prüfung zu unterziehen und dabei auch die dafür kompetenten Stellen, insbesondere aber die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zu Rate zu ziehen, um mit ihr gemeinsam zu beraten, ob eine Streichung des Gebietes überhaupt angebracht erscheint. Sie schlagen ferner vor, auf dem Gebiet der Gastroenterologie Arbeits- und Forschungsmöglichkeiten zu schaffen und den lernenden Ärzten Gelegenheit zu geben, sich auf diesem Gebiet gründlich und gewissenhaft auszubilden, damit durch das Heranwachsen eines tüchtigen Nachwuchses dieses wichtige Fachgebiet einen neuen Aufschwung bekommt.

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Verband freipraktizierender Gastroenterologen Deutschlands stellen sich schließlich gemeinsam den zuständigen Dienststellen zwecks Aussprache und Beratung der Gesamtfrage bereitwillig zur Verfügung und erwarten eine diesbezügliche Stellungnahme.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Statistik der öffentlichen Jugendhilfe: Ende 1956 standen in der Bundesrepublik rund 1,06 Millionen Minderjährige unter Vormundschaft. 575 000 Kinder waren der Pflegeaufsicht, 49 000 Minderjährige der Schutzaufsicht und 51 000 der Amtspflegschaft und Amtsbeistandschaft der Jugendämter unterstellt. In Fürsorgeerziehung befanden sich 35 000, in freiwilliger Erziehungshilfe 23 000 Minderjährige. Verglichen mit dem Vorjahr, zeigt sich in der Fürsorgeerziehung ein weiterer Rückgang um 9 v. H., in der freiwilligen Erziehungshilfe hingegen eine Zunahme von 3 v. H.

— Zur Bekämpfung von Abtreibungen wurde soeben in Norwegen ein Gesetz erlassen, das eine erhebliche Einschränkung des Berufsgeheimnisses bedeutet: Ärzte und Hebammen sind künftig verpflichtet, jede Schwangerschaft von Ledigen dem Gesundheitsamt anzuzeigen. — In diesem Zusammenhang interessiert vielleicht, daß in Frankreich, wo die Schweigepflicht des Arztes besonders hohen Schutz genießt, alle Laboratorien, welche biologische Schwangerschaftsteste durchführen, sich von der Identität der Einsenderin überzeugen müssen und dem Polizeikommissariat zugängliche Listen führen müssen, so daß bei Abtreibungsverdacht die Polizei Beweismittel suchen kann. — Der neu erschienene (dritte) sog. *„Kinsey-Report"* des Univ.-Instituts für Sexualforschung, Indiana, betr. „Schwangerschaft, Geburt und Abtreibung in USA", besagt u. a., daß jede zehnte Amerikanerin, bei der jüngeren Generation sogar jede fünfte, vor der Ehe schwanger werde. Nur sechs Prozent dieser Schwangerschaften endeten jedoch mit unehelichen Geburten. Bei fünf Prozent gebe es Fehlgeburten, bei weiteren 72 Prozent Abtreibungen.

— Ein Defizit der staatlichen Sozialversicherung der USA muß erstmals aus Steuermitteln gedeckt werden: Im Jahre 1957 ist ein Fehlbetrag von 300 Millionen Dollar entstanden. Er ist auf die starke Ausweitung des Versichertenkreises — beispielsweise auf Körperbehinderte über 50 Jahre oder auf Frauen über 62 Jahre — zurückzuführen. Für 1958 rechnet man mit einem Defizit von 600 Millionen Dollar, für 1959 mit einem Fehlbetrag von einer Milliarde Dollar, die nicht durch laufende Beitragseinkommen gedeckt sein werden.

Hochschulnachrichten: Erlangen: Der bisherige Dozent an der Universität Greifswald Dr. Dietrich Trincker wurde zum Priv.-Doz. für Physiologie ernannt.

Geburtstage: 75.: am 2. April 1958 der em. o. Prof. für Chirurgie und ehemalige Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn, Dr. Erich Freiherr von Redwitz. — 70.: Der em. Ordinarius für Anatomie und komm. Direktor des Inst. f. Histologie u. experiment. Biologie der Anat. Anstalt München, Prof. Dr. Benno Romeis, am 3. April 1958.

Todesfall: Am 4. April 1958 verstarb 80j. Prof. Dr. Nicolai Guleke, em. o. Prof. für Chirurgie und ehem. Direktor der Chirurg. Univ.-Klinik Jena (im Ruhestand in Wiesbaden). Nachruf folgt.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 6 67 67. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

zu
on-
ch-
en,
Sie
ts-
en
is-
en
ng

el-
en
en
be-
ng-

de
er-
uf-
ts-
In
gs-
ich
der

ben
in-
nd
nd-
el-
tes
gi-
der
zu-
die
og.
etr.
daß
ede
ser
Bei
ei-

e -
en:
en.
ei-
ber
zit
ner.
ge-

der
v.-

gie
nn,
für
ent.
s ,

lai
rg.

rke,
bH.,

reis
zten
nur
lich
/28,
nner